

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**DOUTORADO EM QUÍMICA**

**Angelina Maria de Almeida**

**Preparação e avaliação biológica de complexos lipofílicos de ouro(I) e síntese de ésteres ativos e acilcarbamatos via carbonilação catalisada por paládio**

**Juiz de Fora**

**2016**

**Angelina Maria de Almeida**

**Preparação e avaliação biológica de complexos lipofílicos de ouro(I) e síntese de ésteres ativos e acilcarbamatos via carbonilação catalisada por paládio**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Química.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Troels Skrydstrup

**Juiz de Fora**

**2016**

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Almeida, Angelina Maria de.

Preparação e avaliação biológica de complexos lipofílicos de ouro(I) e síntese de ésteres ativos e acilcarbamatos via carbonilação catalisada por paládio / Angelina Maria de Almeida. -- 2016.

292 f. : il.

Orientador: Mauro Vieira de Almeida

Coorientador: Troels Skrydstrup

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2016.

1. Complexos de ouro(I). 2. Atividade antitumoral. 3. Atividade antibacteriano. 4. Carbonilação. 5. Catálise por paládio. I. Almeida, Mauro Vieira de , orient. II. Skrydstrup, Troels, coorient. III. Título.

*Ao meu amado pai, por todo o amor, amizade e confiança.*

*Sei que você estará sempre comigo!*

*“Metade de mim, agora é assim*

*De um lado a poesia, o verbo, a saudade*

*Do outro a luta, a força e a coragem pra chegar no fim*

*E o fim é belo, incerto... depende de como você vê*

*O novo, o credo, a fé que você deposita em você e só.*

*Só enquanto eu respirar, vou me lembrar de você*

*Só enquanto eu respirar...”*

*(O Teatro Mágico)*



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por permitir mais essa conquista em minha vida.

Ao Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida, pela orientação, pela competência, grande paciência e compreensão em vários momentos de dificuldade e pela amizade demonstrada durante esses anos. Obrigada por tudo!

Ao Prof. Dr. Troels Skrydstrup por me aceitar em seu grupo de pesquisa, pela co-orientação referente ao trabalho realizado na Universidade de Aarhus e pela amizade.

Ao Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante, pela amizade, ensinamentos e pela atenção despendida sempre que precisava.

A Profa. Dra. Heveline Silva pelo testes citotóxicos, conselhos e ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Cláudio Gallupo Diniz pela realização dos testes antibacterianos.

Ao Prof. Dr. Marcelo Siqueira Valle pelas análises no infravermelho.

A todos os professores do Departamento de Química que contribuíram de forma direta e/ou indireta para minha formação acadêmica, em especial aos professores, Adilson, Mara, Mireille, Ana Paula, Richard, Aloísio e Cuin.

Ao Bruno Oliveira (IC) pela amizade e ajuda na realização deste trabalho.

A todos os amigos do NUPEQ, em especial aos do laboratório de orgânica pelas horas de alegria e muito trabalho.

Aos alunos e funcionários do grupo de pesquisa do Prof. Dr. Troels Skrydstrup (Grupo 107 - Centro de Ativação de Dióxido de Carbono (CADIAC)) pelos ensinamentos, paciência e ajuda no desenvolvimento dos projetos sobre carbonilação catalisada por paládio, em especial aos doutorandos Thomas Leegaard Andersen e Hongfei Yin.

A técnica do laboratório Lisbeth Andersen pela ajuda sempre que necessário durante a estadia na Universidade de Aarhus e pela realização dos espectros de massa de alta resolução de todos os compostos sintetizados nesse trabalho.

Ao Pedro, Arthur, Larissa, Adriane, Eloah, Isabella, Danielle, Rodrigo, Raíssa, Igor, Balbino, Rafaela, Juliana, Karine, Amanda, Camille, Fábio, Felipe, Naiara, Rafaella, Andres, Carol, Adriana, Ângela, Ana Elisa, Celso, Tais, João Vitor, Joana, Tati, Nelson, Patrícia e Gustavo pelas brincadeiras, pela ajuda sempre que precisei e pela amizade.

A Bianca, Camila e Wiliam pela amizade e companheirismo dentro e fora do laboratório.

Aos demais professores e funcionários do Instituto de Química.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), a Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Rede Mineira de Química e a UFJF pelo apoio financeiro e bolsas de estudo.

Aos meus pais, Jairo e Rosa, pela dedicação plena, amor e por acreditarem sempre em mim.

Aos meus irmãos, Ana Paula e Júnior, pelo carinho e presença.

Aos meus sobrinhos, em especial ao João Pedro, pelo amor incondicional.

A minha família pelo apoio, em especial a minha tia Cecília e Vó Maria.

A minha segunda família, especialmente ao meus sogros José Anibal e Lucimar.

Ao meu amor e marido, Virgílio, pelo carinho, amizade, incentivo e por estar ao meu lado em todos os momentos.

A todos meu carinho e agradecimento sincero.

*O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo.  
Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos,  
no mínimo fará coisas admiráveis.  
(José de Alencar)*

## RESUMO

Os valores terapêuticos do ouro são conhecidos desde a China antiga e, atualmente, complexos de ouro são empregados no tratamento da artrite reumatóide. Outras propriedades biológicas relativas aos complexos de ouro(I) vêm sendo reportadas na literatura, como atividade antitumoral, antibacteriana, antiviral e antifúngica.

A primeira parte dessa tese descreve a síntese de novos complexos lipofílicos de ouro(I) contendo núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona ou 1,3-tiazolidina-2-tiona, além de serem constituídos por fosfinas terciárias, como trifenilfosfina ou trietilfosfina.

Após caracterização através de métodos espectroscópicos usuais (RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , IV e EMAR), foram realizadas avaliações biológicas *in vitro* para todos os complexos de ouro(I) e seus respectivos ligantes orgânicos.

Os resultados citotóxicos frente a linhagens tumorais (CT26WT e B16F10) e normais (BHK21) indicam acentuada atividade antitumoral devido aos baixos valores de  $\text{IC}_{50}$  quando comparados aos valores obtidos para os ligantes orgânicos e para a Cisplatina. A atividade antibacteriana dos complexos de ouro(I) contra as bactérias Gram-positivas *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* também mostrou-se satisfatória, uma vez que os complexos exibem baixos valores de CIM comparados aos resultados obtidos para os ligantes orgânicos e cloranfenicol.

O desenvolvimento de metodologias de catálise por metais de transição, em especial o uso de paládio, tem atraído considerável atenção no meio acadêmico e industrial.

Assim, a segunda parte do trabalho aborda o desenvolvimento de um método geral de preparação de ésteres ativos via alcóxicarbonilação catalisada por paládio e o acoplamento carbonilativo entre haletos de arila, cianato de potássio, álcoois e monóxido de carbono catalisada por paládio. Em ambos os casos, verifica-se a generalidade dos protocolos devido à diversidade e aos bons rendimentos do escopo obtido a partir de diferentes nucleófilos e haletos aromáticos e heteroaromáticos.

Palavras chaves: Complexos de ouro(I). Lipofilicidade. Atividade antitumoral. Atividade antibacteriano. Carbonilação. Complexos de paládio. Ésteres ativos. *N*-Acilcarbamatos.

## ABSTRACT

Therapeutic gold values are known since ancient China and gold complexes are currently employed in the treatment of rheumatoid arthritis. Other biological properties relative to the complexes of gold(I) have been reported in the literature, such as antitumor activity, antibacterial, antiviral and antifungal.

The first part of this thesis describes the synthesis of novel lipophilic complexes of gold(I) containing core 1,3,4-oxadiazol-2-thione or 1,3-thiazolidine-2-thione, and they are constituted by tertiary phosphines, such as triphenylphosphine or triethylphosphine. After characterization using usual analytical methods (NMR  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , IR and HRMS) the biological evaluations were performed *in vitro* for all complexes of gold(I) and their organic ligands.

The cytotoxic results against tumor cells (CT26WT and B16F10) and normal cells (BHK21) show pronounced antitumor activity due to low  $\text{IC}_{50}$  values compared to the values obtained for the corresponding ligands and Cisplatin. The antibacterial activity for the complexes of gold(I) against Gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* also proved to be satisfactory, since the complexes exhibit low MIC values compared to the results obtained for the ligands and chloramphenicol.

The development of catalytic methodologies by transition metals, in particular the use of palladium, has attracted considerable attention in the academia and industry. Thus, the second chapter covers the development of a general method for preparation of active esters via palladium catalyzed alkoxy-carbonylation and carbonilative coupling of aryl halides, potassium cyanate, alcohols and carbon monoxide. In both cases the generality of the protocols is confirmed by the diversity and good yields obtained to the scope from different nucleophiles and aromatic and heteroaromatic halides.

Keywords: Gold(I) complex. Lipophilicity. Antitumor activity. Antibacterial activity. Carbonylation. Palladium complex. Active esters. *N*-Acyl carbamates.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

m	Multiplete
s	Simpleto
sl	Sinal largo
d	Dupleto
dd	Duplo-dupleto
t	Triplete
q	Quarteto
quint	Quinteto
sext	Sexteto
spt	Septeto
dt	Dupleto de triplete
ddd	Dupleto de duplo dupleto
td	Triplete de dupleto
RMN	Ressonância magnética nuclear
<i>J</i>	Constante de acoplamento
ppm	Partes por milhão
MHz	Mega Hertz
Hz	Hertz
DMSO	Dimetilsulfóxido
F.M.	Fórmula molecular
M.M.	Massa molecular
mM	Micro molar
IV	Infravermelho
$\nu$	Número de onda
CIM	Concentração inibitória mínima
EMAR	Espectrometria de Massas em Alta Resolução
ESI-MS	Espectroscopia de massas - ionização por eletrospray
FF	Faixa de fusão
IC <sub>50</sub>	Dose necessária para inibir o crescimento das células em 50%
IS	Índice de seletividade

<i>m/z</i>	Razão massa carga
COgen	Cloreto de 9-metilfluoreno-9-carbonila
NHS	<i>N</i> -hidroxisuccinimida
AuCl(IPr)	Cloro[1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]ouro(I)
Pd(cinamil)Cl <sub>2</sub>	Bis-[cloreto de cinamilpaládio(II)]
Pd(Cod)Cl <sub>2</sub>	Diclorito(1,5-octadieno)paládio(II)
dppf	1,1' - bis(difenilfosfino)ferroceno
D <sup>i</sup> PrPF	1,1' - bis(diisopropilfosfino)ferroceno
BINAP	2,2' - bis-(difenilfosfino)-1,1' -binaftaleno
PPF- <sup>t</sup> Bu	(2R)-1-[(1R)-1-[bis-(1,1-dimetiletil)fosfino]etil]-2-difenilfosfino ferroceno
Xantphos	4,5-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantano
HBF <sub>4</sub> P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub>	Tetraborato de tri- <i>terc</i> -butilfosfônio
Ci <sub>2</sub> NMe	<i>N,N</i> -dícicloexilmetilamina
CCD	Cromatografia em camada delgada

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da cisplatina.....	16
Figura 2 - Complexos de ouro usados no tratamento de artrite reumatoide.....	17
Figura 3 - Resultados obtidos por Chaves e colaboradores, 2014.....	18
Figura 4 - Resultados obtidos por Chaves e colaboradores, 2015.....	19
Figura 5 - Resultados obtidos por Garcia e colaboradores, 2016.....	20
Figura 6 - Resultados obtidos por Silva e colaboradores, 2008 .....	22
Figura 7 - Estruturas químicas isoméricas dos oxadiazóis e estrutura química da tiazolidina.....	22
Figura 8 - Agentes terapêuticos que apresentam o núcleo 1,3,4-oxadiazol em sua constituição.....	23
Figura 9 - Agentes terapêuticos que apresentam o núcleo 1,3-tiazolidina em sua constituição.....	23
Figura 10 - Espectro no infravermelho (KBr) do ligante <b>18</b> . .....	28
Figura 11 - Espectro no infravermelho (KBr) para os complexos <b>23</b> e <b>28</b> .....	29
Figura 12 - Espectros comparativos de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) para o ligante <b>18</b> e os complexos <b>23</b> e <b>28</b> .....	30
Figura 13 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C para o ligante <b>18</b> (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) e os complexos <b>23</b> e <b>28</b> (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz).....	31
Figura 14 - Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) para <b>23</b> . .....	32
Figura 15 - Espectro de RMN de <sup>31</sup> P (CDCl <sub>3</sub> , 202,4 MHz) para os complexos <b>23</b> e <b>28</b> .32	
Figura 16 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H para o ligante <b>41</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz). .....	35
Figura 17 - Comparação entre os espectro de RMN de <sup>1</sup> H para o ligante <b>41</b> e o aminoálcool precursor <b>36</b> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	36
Figura 18 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C para o ligante <b>41</b> (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz). .....	36
Figura 19 - Espectro no infravermelho (KBr) dos complexos <b>48</b> e <b>53</b> .....	38
Figura 20 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) para os compostos <b>43</b> , <b>48</b> e <b>53</b> .....	39
Figura 21 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) para os compostos <b>43</b> , <b>48</b> e <b>53</b> .....	40
Figura 22 - Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) para o complexo <b>48</b> .....	40



Figura 23 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) para os complexos <b>48</b> e <b>53</b> e seus precursores.....	41
Figura 24 - (A) Avaliação da viabilidade celular pelo método do MTT; (B) Aparelho de microplacas para leitura das absorvâncias após realização do teste do MTT. ....	43
Figura 25 - Reações de acoplamento com diferentes substratos. ....	90
Figura 26 - Estrutura química do composto $^{12}\text{C}$ - <b>103</b> .....	109
Figura 27- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do compostos $^{12}\text{C}$ - <b>103</b> . ....	109
Figura 28 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do compostos $^{12}\text{C}$ - <b>103</b> . ....	110
Figura 29 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do compostos $^{13}\text{C}$ - <b>103</b> comparativamente com o espectro de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do compostos $^{12}\text{C}$ - <b>103</b> . ....	111
Figura 30 - Estrutura química do composto <b>111</b> .....	117
Figura 31- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>111</b> . ....	118
Figura 32- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>111</b> . ....	118

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese dos ligantes <b>16-20</b> com núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona derivados de ácidos graxos.....	25
Esquema 2 - Preparação do precursor clorido(trifenilfosfino)ouro(I).....	26
Esquema 3 - Síntese dos complexos de ouro(I) <b>21-30</b> . ....	27
Esquema 4 - Formas tautoméricas para o ligante 1,3,4-oxadiazol. ....	27
Esquema 5 - Síntese dos ligantes lipofílicos <b>41-45</b> derivados da 1,3-tiazolidina-2-tiona. ....	34
Esquema 6 - Síntese dos complexos de ouro(I) <b>46-55</b> . ....	37
Esquema 7 - Ciclização carboxilativa de propargilaminas com dióxido de carbono catalisada por complexos de ouro(I) realizados por Hase e colaboradores (HASE; KAYAKI; IKARIYA, 2013) .....	86
Esquema 8 - Projeto de trabalho proposto inicialmente referente a ciclização carboxilativa entre amidas propargílicas ou alenilamidas com CO <sub>2</sub> . ....	87
Esquema 9 - Síntese dos materiais de partida <b>58</b> ( <i>N</i> -(prop-2-in-1-il)benzamida) e <b>61</b> ( <i>N</i> -(buta-2,3-dien-1-il)benzamida).....	87
Esquema 10 - Resultados obtidos na reação de ciclização intramolecular obtida para os compostos <b>58</b> e <b>61</b> .....	88
Esquema 11 - Reatividade geral de reações catalisadas por paládio. ....	91
Esquema 12 - Aplicação da “two chamber system” para metodologias de carbonilação. ....	93
Esquema 13 - Ciclo catalítico proposto para a obtenção de CO <i>ex situ</i> a partir do COgen (KORSAGER; TAANING; SKRYDSTRUP, 2013).....	94
Esquema 14 - Acoplamento carbonilativo entre 4-bromobenzonitrila e acetilacetona realizado por Korsager e colaboradores (KORSAGER et al., 2013) .....	95
Esquema 15 - Acoplamento carbonilativo do tipo Sonogashira desenvolvido por Neumann e colaboradores (NEUMANN et al., 2014).....	95
Esquema 16 - Síntese de 1,3,4-oxadiazóis via carbonilação catalisada por paládio realizada por Andersen e colaboradores (ANDERSEN et al., 2014) .....	96
Esquema 17 - Possíveis ciclos catalíticos de carbonilação catalisado por paládio. ....	97
Esquema 18 - Metodologia sintética para síntese do ácido tetrâmico derivado do aminoácido ativado L-serina realizada por Matiadis e Igglessi- Markopoulou (MATIADIS; IGGLESSI-MARKOPOULOU, 2010).....	98

Esquema 19 - Uso de ésteres ativos derivados do 4-nitrofenil na monoproteção de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano realizada por Skwierawska (SKWIERAWSKA, 2008)	98
Esquema 20 - Método de N-acilação de carbamatos desenvolvido por Thulam e colaboradores (THULAM et al., 2013) .....	99
Esquema 21 - Síntese de N-acilcarbamatos realizada por Li, Wu e Luo (LI; WU; LUO, 2005).....	100
Esquema 22 - Síntese de ésteres ativos derivados do nucleófilo NHS via alcoxicarbonilação.....	105
Esquema 23 - Nucleófilos empregados na metodologia de alcoxicarbonilação para a síntese de ésteres ativos .....	106
Esquema 24 - Síntese de ésteres ativos derivados de diferentes nucleófilos via alcoxicarbonilação.....	107
Esquema 25 - Síntese do intermediário sintético do saquinavir <sup>12</sup> C- <b>104</b> e de seu análogo isótopo <sup>13</sup> C- <b>104</b> .....	108
Esquema 26 - Síntese de N-acilcarbamatos via reação de carbonilação catalisada por paládio. ....	115
Esquema 27 - Ciclo mecanístico proposto para a síntese de N-acil carbamatos via carbonilação catalisada por paládio.....	116

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Propriedades físicas e pico de massas m/z para os complexos <b>21-30</b> .....	33
Tabela 2 - Propriedades físicas e pico de massas m/z para os complexos <b>46 a 55</b> .....	42
Tabela 3 - Resultados obtidos de atividade citotóxica para os ligantes <b>16-20</b> e complexos <b>21-30</b> .....	44
Tabela 4 - Resultados obtidos para atividade citotóxica para os ligantes <b>41-45</b> e complexos <b>46-55</b> com núcleo 1,3-tiazolidina-2-tiona. ....	46
Tabela 5 - Avaliação antibacteriana para os ligantes <b>16-20</b> e complexos <b>21-30</b> com núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona contra a bactéria <i>S. aureus</i> .....	49
Tabela 6 - Avaliação antibacteriana para os ligantes <b>16-20</b> e complexos <b>21-30</b> com núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona contra a bactéria <i>S. epidermidis</i> .....	50
Tabela 7 - Avaliação antibacteriana para os ligantes <b>16-20</b> e complexos <b>21-30</b> com núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona contra a bactéria <i>E.coli</i> . ....	52
Tabela 8 - Avaliação antibacteriana para os ligantes <b>16-20</b> e complexos <b>21-30</b> com núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona contra a bactéria <i>P. aeruginosa</i> . ....	53
Tabela 9 - Avaliação antibacteriana para os ligantes <b>41-45</b> e complexos <b>46-55</b> com núcleo 1,3-tiazolidina-2-tiona contra a bactéria <i>S. aureus</i> . ....	55
Tabela 10 - Avaliação antibacteriana para os ligantes <b>41-45</b> e complexos <b>46-55</b> com núcleo 1,3-tiazolidina-2-tiona contra a bactéria <i>S. epidermidis</i> . ....	56
Tabela 11 - Avaliação antibacteriana para os ligantes <b>41-45</b> e complexos <b>46-55</b> com núcleo 1,3-tiazolidina-2-tiona contra a bactéria <i>E. coli</i> .....	57
Tabela 12 - Avaliação antibacteriana para os ligantes <b>41-45</b> e complexos <b>46-55</b> com núcleo 1,3-tiazolidina-2-tiona contra a bactéria <i>P. aeruginosa</i> .....	58
Tabela 13 - Principais resultados obtidos na otimização da síntese dos ésteres ativos via alcoxicarbonilação catalisada por paládio. ....	103
Tabela 14 - Otimização das condições reacionais para a síntese de <i>N</i> -acilcarbamatos através de reações de carbonilação. ....	113

## SUMÁRIO

<b>1 PREPARAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE COMPLEXOS LIPOFÍLICOS DE OURO (I)</b> .....	16
<b>1.1 Introdução</b> .....	16
1.1.1 Interações entre íons metálicos e as funções biológicas.....	16
1.1.2 Ação terapêutica de complexos de ouro(I) .....	17
1.1.3 Influência dos ligantes na ação biológica de complexos metálicos .....	21
<b>1.2 Objetivos</b> .....	24
1.2.1 Objetivo geral.....	24
1.2.2 Objetivos específicos.....	24
<b>1.3 Resultados e discussões</b> .....	24
1.3.1 Síntese e caracterização dos ligantes 1,3,4-oxadiazol-2-tiona derivados de ácidos graxos .....	25
1.3.2 Síntese e caracterização dos complexos de ouro(I) com ligantes 1,3,4-oxadiazol-2-tiona derivados de ácidos graxos .....	26
1.3.3 Síntese e caracterização dos ligantes 1,3-tiazolidina-2-tiona derivados de álcoois graxos.....	33
1.3.4 Síntese e caracterização dos complexos de ouro(I) com ligantes 1,3-tiazolidina-2-tiona derivados de álcoois graxos .....	37
<b>1.4 Avaliação citotóxica de complexos de ouro(I) derivados de ligantes 1,3,4-oxadiazol-2-tiona e 1,3-tiazolidina-2-tiona</b> .....	42
<b>1.5 Avaliação antibacteriana de complexos de ouro(I) derivados de ligantes 1,3,4-oxadiazol-2-tiona e 1,3-tiazolidina-2-tiona</b> .....	47
<b>1.6 Parte experimental</b> .....	59
1.6.1 Materiais e métodos .....	59
1.6.2 Síntese e caracterização de complexos de ouro(I) .....	60
1.6.3 Avaliação citotóxica e determinação da IC <sub>50</sub> .....	82
1.6.4 Avaliação antibacteriana e determinação da CIM.....	82
<b>1.7 Conclusões</b> .....	84

<b>2 SÍNTESE DE ÉSTERES ATIVOS E N-ACILCARBAMATOS VIA CARBONILAÇÃO POR CATÁLISE DE PALÁDIO</b> .....	86
<b>2.1 Antecedentes e justificativa</b> .....	86
<b>2.2 Introdução</b> .....	89
2.2.1 Importância do paládio para síntese orgânica .....	89
2.2.2 Reações de carbonilação .....	92
2.2.3 Importância química e biológica de ésteres ativos e <i>N</i> -acilcarbamatos .....	97
<b>2.3 Objetivos</b> .....	100
2.3.1 Objetivo geral .....	100
2.3.2 Objetivos secundários .....	100
<b>2.4 Resultados e discussões</b> .....	101
2.4.1 Síntese dos ésteres ativos por alcóxicarbonilação catalisada por paládio ....	101
2.4.2 Síntese de <i>N</i> -acilcarbamatos via de reações de carbonilação catalisada por paládio .....	111
<b>2.5 Parte experimental</b> .....	119
2.5.1 Materiais e métodos .....	119
2.5.2 Síntese e caracterização dos ésteres ativos obtidos via alcóxicarbonilação catalisada por paládio .....	119
2.5.2.1 <i>Metodologia geral para a síntese dos ésteres ativos via acoplamento de haletos de arila com N-hidroxisuccinimida (NHS)</i> .....	119
2.5.2.2 <i>Síntese e caracterização do composto C<sup>12</sup>-104: Quinolina-2-carbonil-L-asparagina</i> .....	128
2.5.2.3 <i>Composto C<sup>13</sup>-104: Quinolina-2-carbonil-L-asparagina</i> .....	129
2.5.2.4 <i>Metodologia geral para a síntese dos ésteres ativos via acoplamento de haletos de arila com pentafluorofenol</i> .....	130
2.5.2.5 <i>Metodologia geral para a síntese dos ésteres ativos via acoplamento de haletos de arila com hexafluoroisopropanol</i> .....	133
2.5.2.6 <i>Metodologia geral para a síntese dos ésteres ativos via acoplamento de haletos de arila com p-nitrofenol</i> .....	135

2.5.2.7 Metodologia geral para a síntese dos ésteres ativos via acoplamento de haletos de arila com N-hidroxi-ftalimida .....	136
2.5.3 Síntese e caracterização de N-acilcarbamatos via carbonilação catalisada por paládio .....	138
2.5.3.1 Metodologia geral para a síntese N-acilcarbamatos via acoplamento carbonilativo catalisado por paládio entre haletos de arila, cianato de potássio e álcoois.....	138
<b>2.6 Conclusões .....</b>	<b>147</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>148</b>
<b>ANEXOS: SEÇÃO DE ESPECTROS REFERENTE AO CAPÍTULO 1.....</b>	<b>157</b>
<b>ANEXOS: SEÇÃO DE ESPECTROS REFERENTE AO CAPÍTULO 2.....</b>	<b>224</b>

# 1 PREPARAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE COMPLEXOS LIPOFÍLICOS DE OURO (I)

## 1.1 Introdução

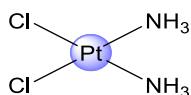
### 1.1.1 Interações entre íons metálicos e as funções biológicas

A química bioinorgânica apresenta como foco principal o estudo das interações entre compostos metálicos e as funções biológicas (PETER WILLIAM ATKINS, 2008).

A importância desses íons metálicos pode ser evidenciada através de exemplos bem conhecidos, como a presença de ferro(II) na estrutura da hemoglobina responsável pelo transporte e armazenamento de oxigênio no organismo. O zinco(II) pode ser encontrado na enzima superóxido dismutase e o cobalto na coenzima B12. Sódio e potássio participam de processos homeostáticos, enquanto o cálcio desempenha papel crucial como mensageiro intracelular e na formação dos ossos (COSTA *et al.*, 2012). Existem diversas aplicações de complexos metálicos, especialmente metais de transição, na área farmacêutica para o tratamento e diagnóstico de doenças.

As pesquisas no campo da inorgânica medicinal adquiriram maior relevância a partir da descoberta da cisplatina (cis-diaminodicloridoplatina II) (figura 1) por Rosenberg no final da década de 60 do século XX. A cisplatina é um dos agentes quimioterápicos mais vendidos, sendo empregado, principalmente, no tratamento do câncer de ovários, colo do útero, bexiga, linfoma, cabeça e pescoço (ROSENBERG *et al.*, 1969; AHMAD *et al.*, 2006).

Figura 1 - Estrutura química da cisplatina



Fonte: a própria autora do trabalho.

O uso de metalofármacos pode oferecer inúmeras vantagens em comparação ao uso de substâncias orgânicas. Isso se deve à possibilidade de diferentes números de coordenação e geometrias, possibilidade de substituição cinética e termodinâmica dos ligantes dando origem a uma ampla diversidade estrutural (KELLAND, 2007).



O modo de ação da cisplatina envolve interação com o DNA provocando danos mutagênicos e clastogênicos (que quebram cromossomos) (JACKSON, 2002). Apesar do sucesso clínico, seu uso tem sido limitado a somente alguns tipos de câncer e há possibilidade do desenvolvimento de resistência ao agente quimioterápico (VAN RIJT; SADLER, 2009), além de fortes efeitos colaterais como neuropatia periférica, nefrotoxicidade e ototoxicidade (PANG *et al.*, 2007).

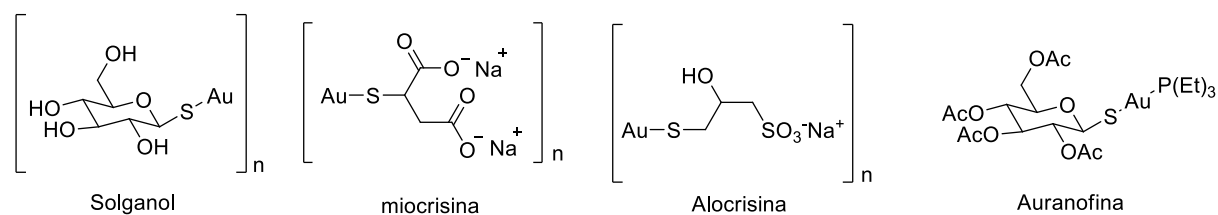
Assim, o desenvolvimento de complexos coordenados a diferentes centros metálicos passou a ser estimulado devido a intensa busca por diferentes mecanismos de ação e efeitos colaterais menos intensos para quimioterapia (OTT, 2009). O resultado foi a descoberta de vários complexos metálicos alternativos à platina que exibiram consideráveis propriedades citotóxicas e modos de ação inovadores. Dentre eles, destacam-se os complexos de ouro(I) (BERTRAND; CASINI, 2014).

### 1.1.2 Ação terapêutica de complexos de ouro(I)

Os valores terapêuticos do ouro são conhecidos desde a época da China antiga. Porém, apenas no início do século XX seu uso racional passou a ser empregado na medicina no tratamento da tuberculose (ZOU *et al.*, 2015).

A partir de 1929, complexos de ouro(I) foram introduzidos no tratamento da artrite reumatoide por Jacque Forestier (SUTTON, 1986). Atualmente, complexos de ouro como a auranofina ([[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- $\beta$ -D-glicopirranose-S)(trietilfosfina)ouro(I)]], o solganol (aurotioglicose), a miocrisina (aurotiomalato de sódio) e a alocrisina (aurotiopropanol sulfonato de sódio) são ainda empregados para o tratamento da artrite reumatóide (figura 2) (CHAVES *et al.*, 2014).

Figura 2 - Complexos de ouro usados no tratamento de artrite reumatoide



Fonte: a própria autora do trabalho.

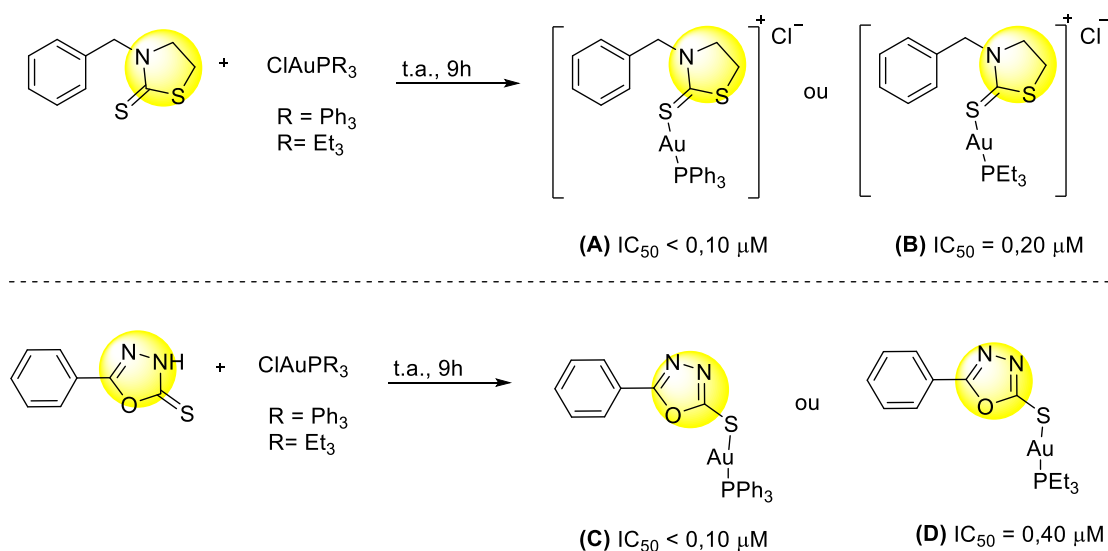
Em 1981, pesquisas experimentais revelaram resultados citotóxicos promissores *in vitro* contra linhagens celulares de melanoma e leucemia para a auranofina, sendo estes comparáveis aos resultados obtidos para a cisplatina (SIMON *et al.*, 1981).

Os complexos de ouro apresentam diferentes estados de oxidação. Porém, os complexos de ouro(I), que apresentam configuração eletrônica  $5d^{10}$ , são os que mais se destacam biologicamente, visto que a maior parte dos complexos de ouro usados no tratamento de doenças exibem esse estado de oxidação (SADLER; SUE, 1994).

A busca por novos complexos de ouro(I) representa uma alternativa para desenvolvimentos de novos fármacos que possam amenizar os problemas de resistência e efeitos colaterais que ocorrem nos tratamentos tradicionais, utilizando-se a cisplatina.

Em 2014, Chaves e colaboradores (CHAVES *et al.*, 2014) reportaram a síntese de complexos de ouro(I) constituídos por fosfinas terciárias e heterociclos (3-benzil-1,3-tiazolidina-2-tiona ou 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona). Esses complexos foram submetidos a ensaios de citotoxicidade e exibiram elevado efeito citotóxico contra as linhagens celulares de cólon CT26WT. Os resultados foram mais significativos que os obtidos para a cisplatina (figura 3).

Figura 3 - Resultados obtidos por Chaves e colaboradores, 2014

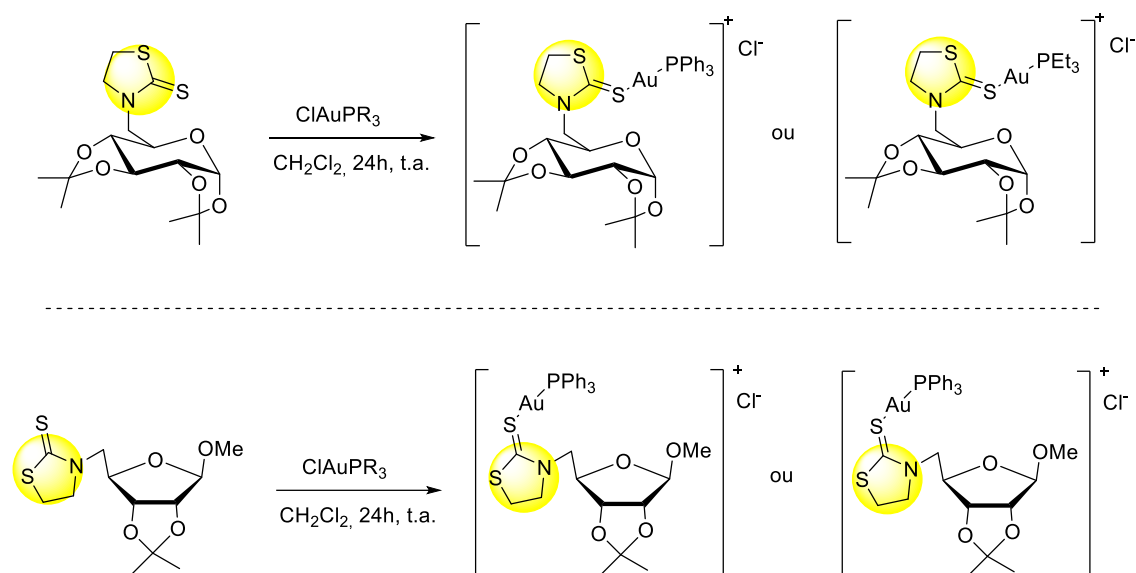


Fonte: adaptado de (CHAVES *et al.*, 2014).

O mesmo grupo de pesquisa desenvolveu a síntese de complexos de ouro(I) e ouro(III) derivados de carboidratos (CHAVES *et al.*, 2015). Os complexos de ouro e

seus respectivos ligantes foram avaliados em testes de citotoxicidade e antituberculose. No estudo, destacaram-se os resultados biológicos obtidos para os complexos alquil fosfínicos com maior ação citotóxica e contra a bactéria *M. tuberculosis* (figura 4).

Figura 4 - Resultados obtidos por Chaves e colaboradores, 2015



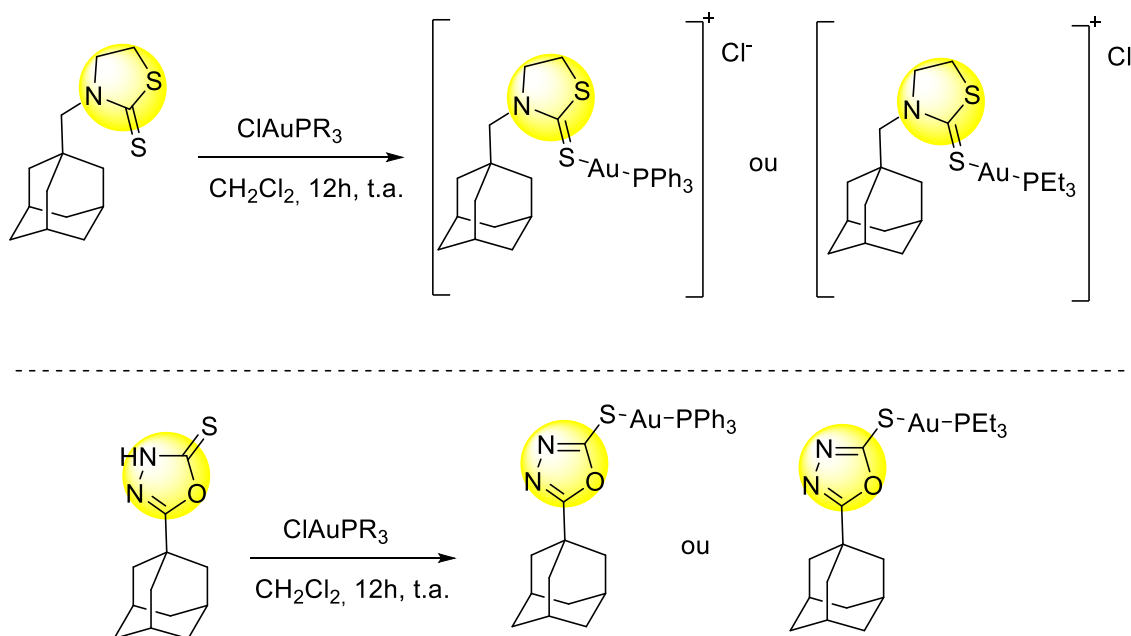
Fonte: adaptado de (CHAVES *et al.*, 2015).

O mecanismo preciso para explicar a ação antitumoral dos complexos de ouro não foi totalmente esclarecido, porém estudos sugerem fortemente que a inibição se deve a ligação dos complexos de ouro com a enzima tioredoxina redutase (TrxR). A interação enzima-complexo de ouro resulta em alterações das funções mitocondriais causando a morte celular via apoptose (GROMER *et al.*, 1998; BINDOLI *et al.*, 2009). Ademais, outro indício de que o DNA não é o alvo principal para os complexos de ouro se deve a atividade citotóxica *in vitro* demonstrada por esses complexos frente a linhagens celulares de tumores resistentes a cisplatina (SADLER; SUE, 1994)

Em 2016, Garcia e colaboradores (GARCIA *et al.*, 2016) descreveram a síntese de novos complexos de ouro(I) com ligantes constituídos por unidades adamantano, heterociclos 1,3-tiazolidina ou 1,3,4-oxadiazolina e fosfinas terciárias (figura 5). Foram realizados ensaios para avaliar a ação citotóxica dos complexos e estudos relacionados a interação dos mesmos com a enzima tioredoxina redutase (TrxR), glutatona e albumina. Assim, é possível evidenciar o mecanismo de ação de complexos de ouro por

interação com a tioredoxina redutase. Todavia, existe a possibilidade de haver interações entre os complexos de ouro e diferentes alvos sulfurados no organismo levando a redução no efeito anticancerígeno desses complexos.

Figura 5 - Resultados obtidos por Garcia e colaboradores, 2016



Fonte: adaptado de (GARCIA *et al.*, 2016).

Além do uso de complexos de ouro no tratamento de artrite reumatóide e seu potencial efeito citotóxico, a auroterapia tornou-se alvo em outros ramos da medicina, como em aplicações relacionadas a doenças infecciosas e parasitárias.

Muitos complexos exibem inibições antibacterianas promissoras contra bactérias epidemiológicas Gram-positivas, como *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*, bactérias Gram-negativas como *Escherichia coli* (FILLAT *et al.*, 2011; COSTA *et al.*, 2012; PEREIRA *et al.*, 2012) e contra bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (CUIN *et al.*, 2011; KHANYE *et al.*, 2011; CHAVES *et al.*, 2015).

No campo das doenças parasitárias, o foco principal é a aplicação destes complexos no combate à malária, causada pelo *Plasmodium falciparum* (BERALDO; GAMBINO, 2004; KHANYE *et al.*, 2010). As propriedades anti-HIV de complexos de ouro(I) também exemplifica a importância desta classe de substâncias no contexto biológico (BJELOSEVIC *et al.*, 2012).

### 1.1.3 Influência dos ligantes na ação biológica de complexos metálicos

A escolha adequada dos ligantes é fundamental para o planejamento racional de novos complexos de ouro biologicamente ativos. A ligação metal-ligante deve ser termodinamicamente estável para que o sítio ativo no organismo seja atingido, ou seja, o processo cinético de troca de ligantes exerce grande importância.

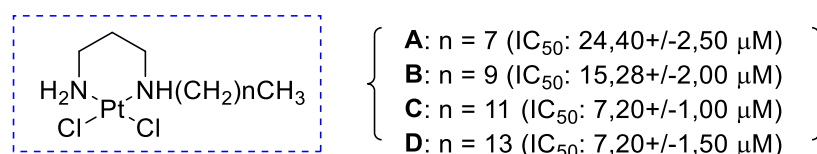
A subunidade sulfurada pode desempenhar papel importante no mecanismo de ação através de sua característica lábil. Estudos farmacocinéticos realizados com a auranofina comprovaram a labilidade da ligação metal-tioglicose através de interações com a proteína albumina. Esses resultados demonstram ainda que alterações químicas no ligante sulfurado podem ser responsáveis por alterações no perfil biológico do complexo de ouro(I) (CHRISTODOULOU; SADLER; TUCKER, 1994).

A baixa massa molar dos complexos também deve ser considerada, uma vez que moléculas neutras, de massa molar pequena e certa solubilidade em água apresentam maiores chances de penetrarem, por difusão, nas membranas biológicas (AHMAD *et al.*, 2006).

Gandin e colaboradores reportaram a importância da ligação P-Au-S em aplicações medicinais (GANDIN *et al.*, 2010). Dentre os ligantes fosfínicos mais reportados estão a trifenilfosfina e a trietilfosfina. As fosfinas terciárias exibem eficiente perfil citotóxico atribuídos ao aumento do caráter lipofílico quando comparados a complexos com ligantes não fosfínicos.

A importância do balanço lipofílico/hidrofílico na atividade biológica de complexos metálicos foi evidenciada no trabalho de Silva e colaboradores (SILVA *et al.*, 2008). Foram sintetizados complexos de platina de cadeia carbônica longa e submetidos a ensaios de citotoxicidade contra células GLC4 (células de carcinoma de pulmão). Observou-se um aumento da atividade biológica com o aumento do caráter lipofílico dos complexos. Esse comportamento foi explicado através da inserção mais rápida dos complexos de platina de cadeia carbônica maior no meio intracelular (figura 6) (TAVARES *et al.*, 2012).

Figura 6 - Resultados obtidos por Silva e colaboradores, 2008

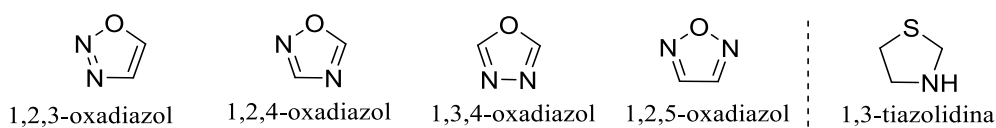


Fonte: adaptado de (SILVA *et al.*, 2008)

Complexos de ouro(I) análogos a auranofina podem representar uma importante classe de substâncias a ser estudada (MARZANO *et al.*, 2007). Nesse tipo de pesquisa, a subunidade fosfina é mantida do complexo original, porém o ligante carboidrato é substituído por outras classes de ligantes bioativos sulfurados, como aqueles contendo anéis heterocíclicos oxadiazólicos e tiazolidínicos.

Os oxadiazóis são uma importante classe de compostos orgânicos heterocíclicos onde o ciclo de cinco membros é constituído por dois átomos de nitrogênio e um de oxigênio. Esses compostos são encontrados em diferentes isômeros constitucionais. As tiazolidinas são compostos heterocíclicos pentagonais constituídos por um grupo tio-éter e um grupo amina na posição 1,3 (figura 7) (MANJUNATHA *et al.*, 2010).

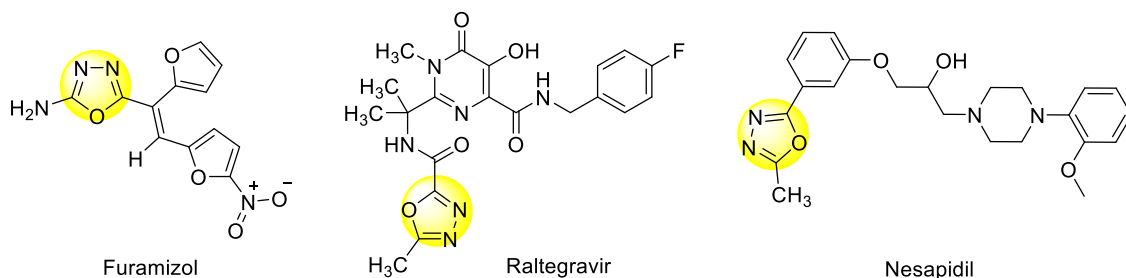
Figura 7 - Estruturas químicas isoméricas dos oxadiazóis e estrutura química da tiazolidina.



Fonte: a própria autora do trabalho.

O núcleo 1,3,4-oxadiazol pode ser associado à inúmeras atividades biológicas, como ação antibacteriana, anticonvulsivante, anticancerígena, antituberculose, dentre outras. Podemos ressaltar sua presença em agentes terapêuticos como no antibiótico nitrofurano furamizol, no fármaco antirretroviral Raltegravir e no hipertensivo Nesapidil (figura 8) (SHYMA *et al.*, 2013; ALHADI *et al.*, 2015).

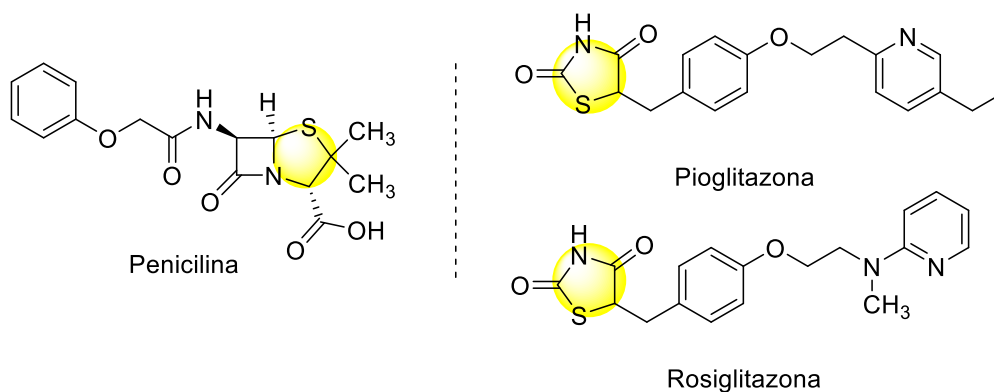
Figura 8 - Agentes terapêuticos que apresentam o núcleo 1,3,4-oxadiazol em sua constituição



Fonte: a própria autora do trabalho.

A classe 1,3-tiazolidina também apresenta ampla importância no âmbito biológico e encontra-se presente, por exemplo, na estrutura química da penicilina. Atualmente, esse heterociclo está presente em fármacos empregados no tratamento de diabetes mellitus tipo 2. A pioglitazona e a rosiglitazona são exemplos de compostos sensibilizadores da ação da insulina disponíveis comercialmente (figura 9) (GOMES, 2006).

Figura 9 - Agentes terapêuticos que apresentam o núcleo 1,3-tiazolidina em sua constituição



Fonte: a própria autora do trabalho.

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1 Objetivo geral

O primeiro capítulo desse trabalho tem como objetivo a síntese de novos complexos de ouro(I) e avaliação da ação antibacteriana e anticancerígena dos mesmos.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- ✓ Sintetizar os ligantes contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona derivados de ácidos graxos e seus respectivos complexos de ouro(I) com fosfinas terciárias.
- ✓ Sintetizar os ligantes contendo o núcleo 1,3-tiazolidina-2-tiona derivados de cloretos de alquila e seus respectivos complexos de ouro(I) com fosfinas terciárias.
- ✓ Avaliar a ação antitumoral dos compostos sintetizados através dos estudos de citotoxicidade em células tumorais e não tumorais na determinação da concentração inibitória mínima de 50% do crescimento ( $IC_{50}$ ) e viabilidade celular.
- ✓ Avaliar a atividade antibacteriana dos compostos sintetizados frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas através da determinação da Concentração inibitória mínima (CIM) que resulta em inibição total do crescimento bacteriano.

## 1.3 Resultados e discussões

Todas as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD). Os produtos sintetizados foram purificados por extração líquido-líquido, cromatografia em coluna, recristalização e/ou placa preparativa. A caracterização foi realizada por espectroscopia no infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{31}P$ , faixa de fusão para os compostos sólidos e espectrometria de massas para os complexos de ouro(I).

Devido à similaridade estrutural entre algumas substâncias serão discutidos apenas alguns espectros para representar cada série de compostos sintetizados.



É importante destacar que a numeração empregada para atribuição dos sinais nos espectros de ressonância magnética é didática, assim, podem não corresponder à numeração usada na nomenclatura IUPAC.

### 1.3.1 Síntese e caracterização dos ligantes 1,3,4-oxadiazol-2-tiona derivados de ácidos graxos

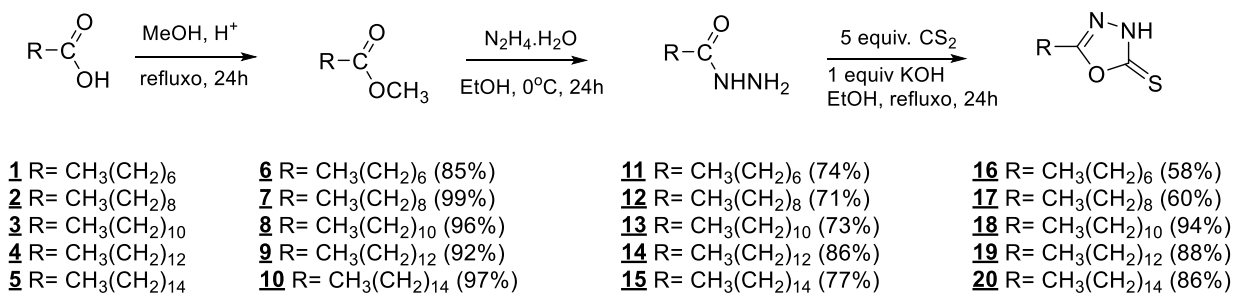
Para a síntese dos ligantes derivados da 1,3,4-oxadiazol-2-tiona foram empregados como materiais de partida os seguintes ácidos graxos comerciais: ácido octanóico **1**, ácido decanóico **2**, ácido dodecanóico **3**, ácido tetradecanóico **4**, ácido hexadecanóico **5**.

Os ácidos graxos foram inicialmente submetidos a reação de esterificação catalisada por ácido sulfúrico, pelo tratamento com metanol sob refluxo por 24h (esquema 1).

As hidrazidas **11-15** foram sintetizadas em 58-94% de rendimento pela reação entre os ésteres metílicos **6-10** e hidrato de hidrazina em etanol a 0°C até atingir temperatura ambiente por 24h (esquema 1).

Em seguida, os ligantes contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona puderam ser obtidos a partir de ciclização intramolecular com dissulfeto de carbono em meio básico (KOH). A reação foi realizada em etanol sob refluxo por 24h, com posterior acidificação do meio reacional a partir de uma solução de HCl 1,0 mol.L<sup>-1</sup> até atingir pH 6. A mistura foi mantida na geladeira por 24 horas e o precipitado branco formado foi filtrado fornecendo os ligantes **16-20** em 58-94% de rendimento (esquema 7).

Esquema 1 - Síntese dos ligantes **16-20** com núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona derivados de ácidos graxos.



Fonte: a própria autora do trabalho.

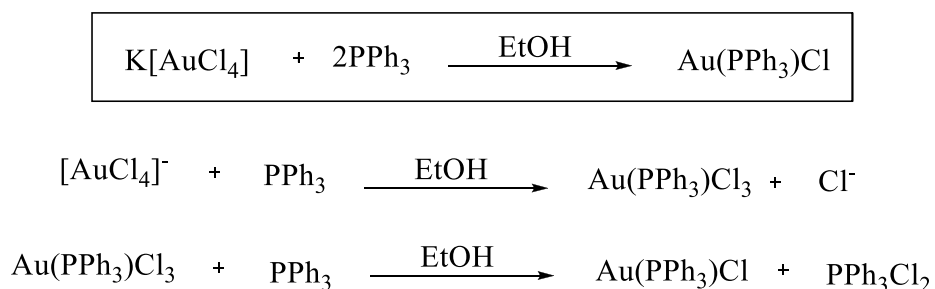
A caracterização do ligante **18** será discutida juntamente com a caracterização dos complexos **23** e **28**.

### 1.3.2 Síntese e caracterização dos complexos de ouro(I) com ligantes 1,3,4-oxadiazol-2-tiona derivados de ácidos graxos

O complexo de ouro precursor, clorido(trifenilfosfino)ouro(I) ( $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ ), foi previamente sintetizado a partir de tetracloridoaurato(III) de potássio ( $\text{K}[\text{AuCl}_4]$ ) conforme mostra o esquema 2.

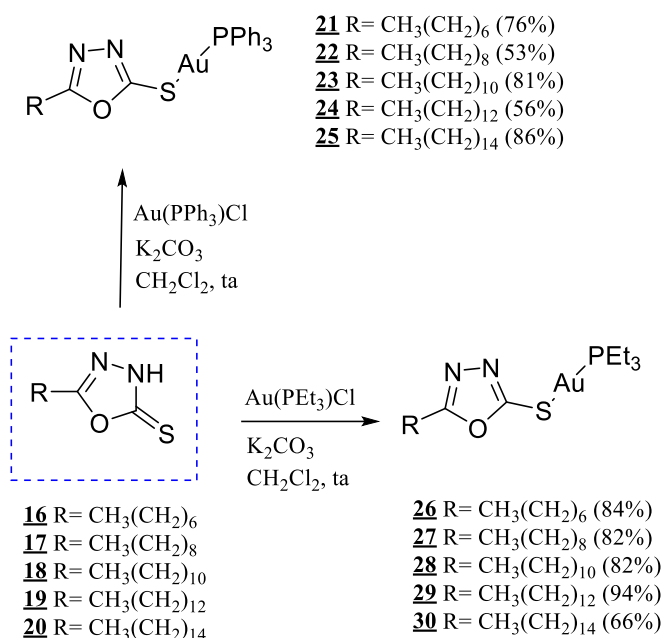
O mecanismo proposto envolve a formação inicial de  $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_3$  seguido de redução do ouro(III) a ouro(I) (ROULET *et al.*, 1973; BAENZIGER; BENNETT; SOBOROFE, 1976)

Esquema 2 - Preparação do precursor clorido(trifenilfosfino)ouro(I).



Fonte: a própria autora do trabalho.

Os complexos **21-25** e **26-30** foram obtidos a partir da reação entre os ligantes **16-20** e clorido(trifenilfosfino)ouro(I) ou clorido(trietilfosfino)ouro(I) (comercial), respectivamente, conforme descrito no esquema 3. O uso de carbonato de potássio tem a função de neutralizar o ácido clorídrico formado durante a reação.

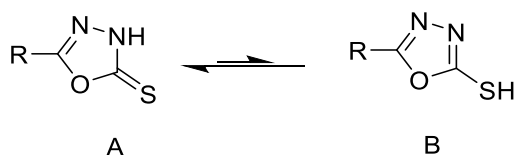
Esquema 3 - Síntese dos complexos de ouro(I) **21-30**.

Fonte: a própria autora do trabalho.

O ligante 1,3,4-oxadiazol-2-tiona pode exibir duas formas tautoméricas distintas: a estrutura tiona (A) e tiol (B), como está representado no esquema 4.

O tautômero tiona ocorre preferencialmente devido a preferência do próton pelo átomo mais duro (nitrogênio).

## Esquema 4 - Formas tautoméricas para o ligante 1,3,4-oxadiazol.



Fonte: a própria autora do trabalho.

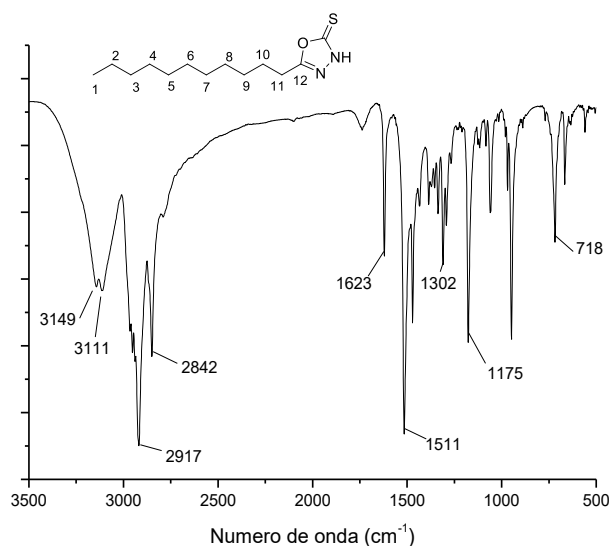
Estudos anteriores realizados por nosso grupo de pesquisa (CHAVES *et al.*, 2014) mostrou a possibilidade da existência de três diferentes sítios básico de coordenação dos ligantes **16-20**: o átomo de enxofre da tiona e os dois átomos de nitrogênio presentes no heterociclo.

De acordo com o conceito de ácidos e bases de Pearson, os metais de transição com baixo estado de oxidação e baixa eletronegatividade, como o ouro(I), são classificados como um ácido macio. Logo, ouro(I) tem preferência de coordenação com o enxofre, que classifica-se como base macia por ser mais polarizável.

No espectro no infravermelho do ligante **18** (figura 10) ficam evidenciadas as bandas  $\nu$ N-H em 3149 e 3111  $\text{cm}^{-1}$  referentes a deformação axial de NH associado a amidas,  $\delta$ N-H (1511  $\text{cm}^{-1}$ ) e as bandas tioamidas  $\nu$ C-N/ $\delta$ N-H (1623 e 1175  $\text{cm}^{-1}$ ) e  $\nu$ C=S (1302  $\text{cm}^{-1}$ ) e  $\delta$ C-H (718  $\text{cm}^{-1}$ ).

É possível inferir que o ligante **18** encontra-se na forma tautomérica “tiona”, uma vez que não se observam bandas no espectro na região de 2450  $\text{cm}^{-1}$  a 2600  $\text{cm}^{-1}$  referentes ao  $\nu$ S-H e também porque observa-se banda de absorção em 3149  $\text{cm}^{-1}$  atribuída ao  $\nu$ N-H.

Figura 10 - Espectro no infravermelho (KBr) do ligante **18**.



Fonte: a própria autora do trabalho.

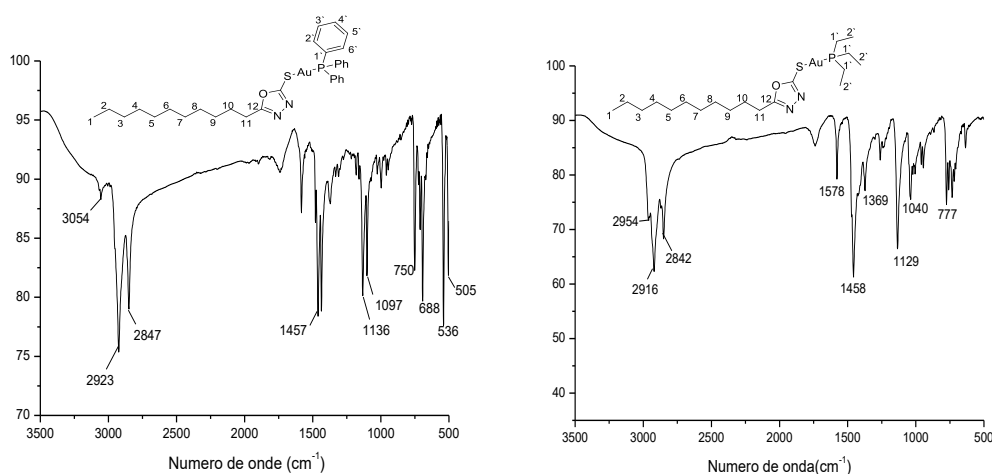
A figura 11 mostra espectros no infravermelho dos complexos **23** e **28**.

No espectro no infravermelho para o complexo **23** foram observadas bandas relativas as vibrações do núcleo fosfínico aromático ( $\text{PPh}_3$ ) em 3054, 1136, 1097, 750, 688, 536 e 505  $\text{cm}^{-1}$ . Observou-se em 2923  $\text{cm}^{-1}$  banda referente  $\nu$ CH<sub>2</sub> e em 2847  $\text{cm}^{-1}$  referente ao  $\nu$ CH. Nota-se em 1457  $\text{cm}^{-1}$  banda de absorção devido  $\nu$ C=N.

Para o complexo **28** foram observadas, no espectro no infravermelho, bandas relativas as vibrações da subunidade fosfínica alifática (PEt<sub>3</sub>) em 2954 e 1129 cm<sup>-1</sup>. As bandas de absorção referentes ao ν<sub>CH2</sub> e ν<sub>CH</sub> da cadeia carbônica longa foram observadas em 2916 e 2842cm<sup>-1</sup>. A banda referente ao νC=N apresentou-se em 1458 cm<sup>-1</sup>.

Os complexos **23** e **28** encontram-se na forma tautomérica “tiol”, uma vez que não se observam bandas no espectro atribuídas ao estiramento da ligação N-H e tioamidas νC-N/δN-H.

Figura 11 - Espectro no infravermelho (KBr) para os complexos **23** e **28**.



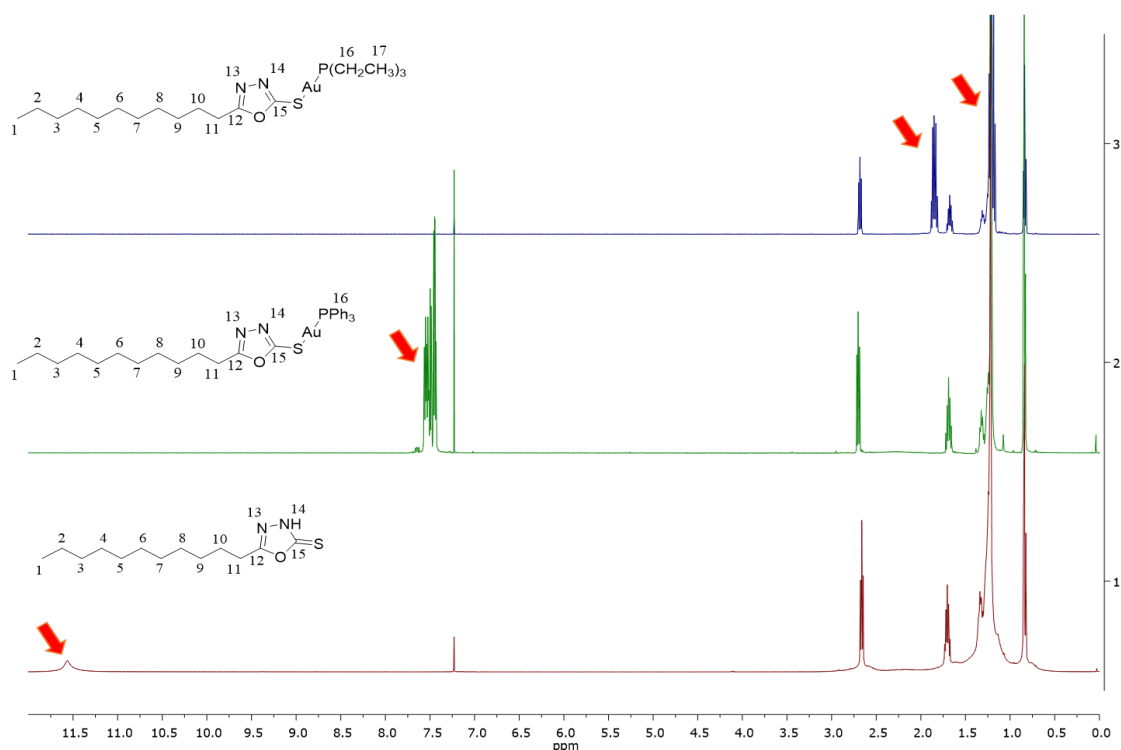
Fonte: a própria autora do trabalho.

A figura 12 correlaciona os espectros de RMN de <sup>1</sup>H para o ligante **18** e os complexos **23** e **28** constituídos por trifenilfosfina e trietilfosfina, respectivamente.

Pode-se evidenciar a forma tiona para o ligante **18** devido a presença de um sinal largo em δ 11,57 ppm referente ao hidrogênio H14. Observa-se claramente que não houve mudança significativa no deslocamento químico dos hidrogênios da subunidade alifática. Entretanto, é possível verificar a formação dos complexos **23** e **28** devido a presença de um multipeto em δ 7,43 - δ 7,56 ppm referente aos hidrogênios H16 do grupo trifenilfosfina e um multipeto em δ 1,82 - δ 1,88 ppm referente aos hidrogênios H16 do grupo trietilfosfina, respectivamente.

Os hidrogênios metílicos H17 do grupo trietilfosfina (complexo **28**) podem ser observados juntamente com os hidrogênios H2 a H9 da unidade alifática em um multipeto em  $\delta$  1,17 -  $\delta$  1,33 ppm.

Figura 12 - Espectros comparativos de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) para o ligante **18** e os complexos **23** e **28**.



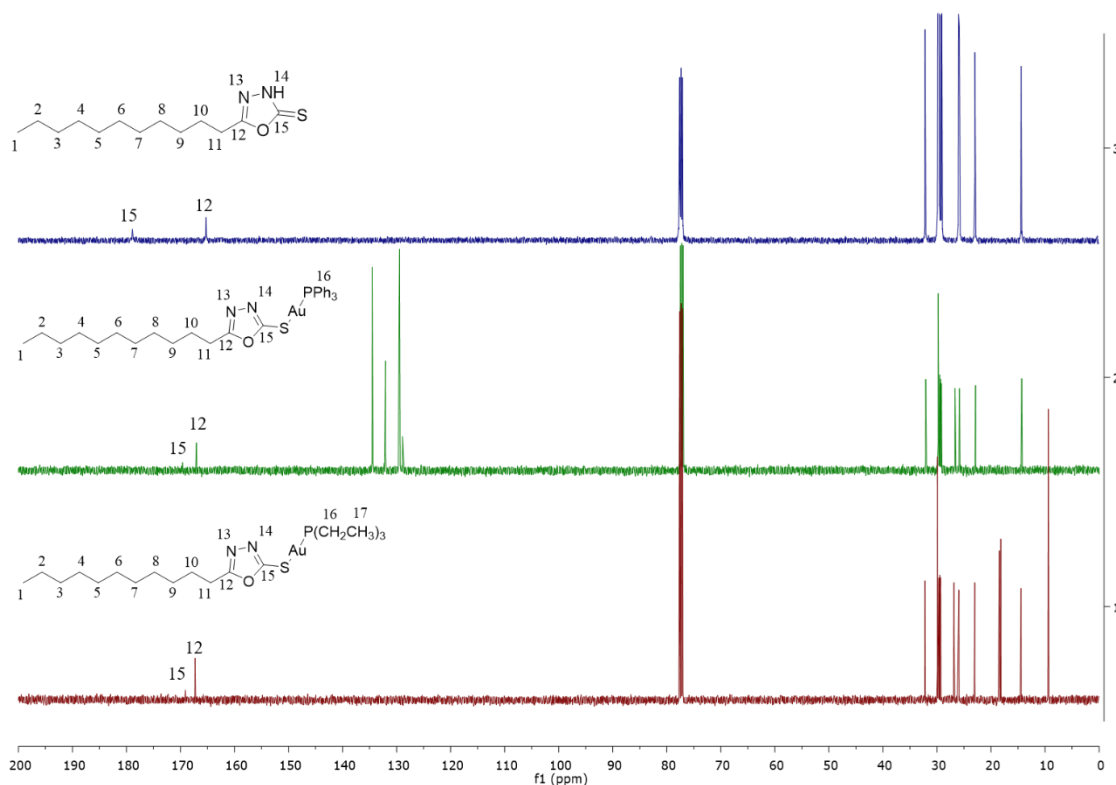
Fonte: a própria autora do trabalho.

A figura 13 correlaciona os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o ligante **18** e os complexos **23** e **28**. Observam-se mudanças significativas no deslocamento químico dos sinais correspondentes aos carbonos C12 e C15.

O carbono C12 no ligante **18** encontra-se em  $\delta$  165,3 ppm, enquanto que para os complexos **23** e **28** são observados em  $\delta$  166,9 ppm e  $\delta$  167,3 ppm.

As alterações nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  são mais significativas em relação ao C-15. No ligante, o sinal referente ao C-15 ( $\text{C}=\text{S}$ ) encontra-se em  $\delta$  178,9 ppm e para os complexos **23** e **28** são observados em região mais blindada, em  $\delta$  170,3 ppm e  $\delta$  169,1 ppm, respectivamente. É importante enfatizar que, para os complexos, C-15 passa a ser C-S (ligação simples).

Figura 13 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o ligante **18** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) e os complexos **23** e **28** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).

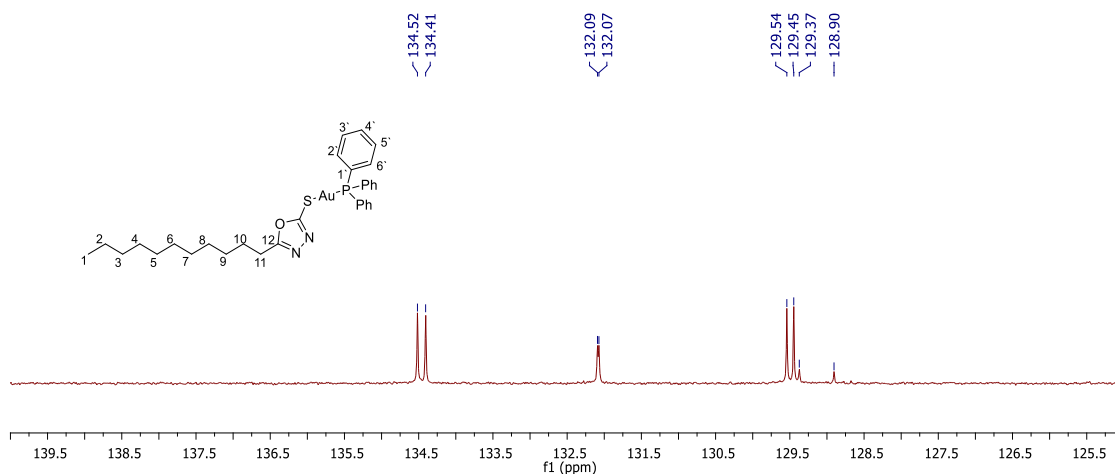


Fonte: a própria autora do trabalho.

A figura 14 mostra a expansão da região de  $\delta$  125,0 a  $\delta$  140,0 ppm do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o complexo **23**. Observa-se um duplete centrado em  $\delta$  134,5 ppm correspondente aos carbonos C2' e C6' da subunidade trifenilfosfina com constante de acoplamento ( $^2J_{\text{C-P}}$ ) igual a 13,2 Hz, um duplete centrado em  $\delta$  132,2 referente ao carbono C4' com  $^4J_{\text{C-P}} = 2,5$  Hz e um duplete centrado em  $\delta$  129,6 ppm com  $^3J_{\text{C-P}} = 12,0$  Hz referente aos carbonos C3' e C5'. O carbono C1' também aparece como um duplete em  $\delta$  129,1 ppm com  $^1J_{\text{C-P}} = 58,8$  Hz.

O acoplamento heteronuclear entre carbono e fósforo para a trietilfosfina no complexo **28** é mais difícil de ser atribuído devido a presença de muitos sinais com deslocamentos químicos semelhantes referentes aos carbonos da unidade alifática do composto.

Figura 14 - Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) para **23**.

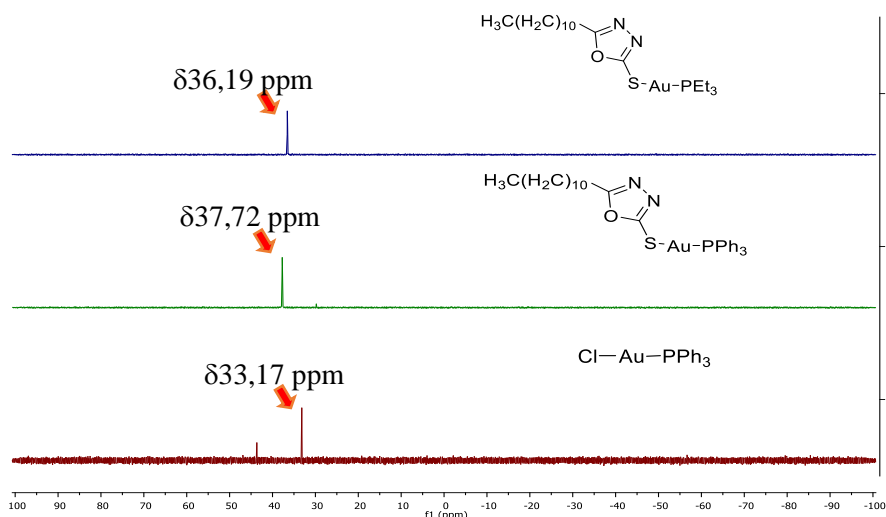


Fonte: a própria autora do trabalho.

A complexação pode ser evidenciada também através da comparação entre os espectros de RMN de  $^{31}\text{P}$  dos complexos sintetizados com o do complexo de ouro(I) empregado para a síntese (figura 15).

Para o complexo **23** verifica-se o sinal de fósforo em  $\delta$  37,7 ppm, enquanto que para o clorido(trifenilfosfino)ouro(I) o sinal encontra-se em  $\delta$  33,2 ppm. Para o complexo **28**, o sinal de fósforo aparece em  $\delta$  36,2 ppm, enquanto que para clorido(trietilfosfino)ouro(I) o sinal encontra-se em  $\delta$  33,5 ppm (não representado na figura).

Figura 15 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) para os complexos **23** e **28**.



Fonte: a própria autora do trabalho.



A tabela 1 apresenta os dados das propriedades físicas, faixa de fusão e o pico relativo a razão massa/carga ( $m/z$ ) calculado para  $[M+H]^+$  e o pico de massas  $m/z$  encontrado por espectrometria de massas em alta resolução para todos os complexos sintetizados **21-30**.

Tabela 1 - Propriedades físicas e pico de massas  $m/z$  para os complexos **21-30**

Complexo	Fórmula molecular	Rend. (%)	Faixa de Fusão (°C)	Pico $m/z$ $[M+H]^+$ calculado	Pico $m/z$ $[M+H]^+$ encontrado
<b>21</b>	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> AuN <sub>2</sub> OPS	76	82,4 a 84,0	659,1555	659,1563
<b>22</b>	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> AuN <sub>2</sub> OPS	53	56,5 a 57,0	687,1868	687,1876
<b>23</b>	C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> AuN <sub>2</sub> OPS	81	62,5 a 63,0	715,2181	715,2186
<b>24</b>	C <sub>33</sub> H <sub>42</sub> AuN <sub>2</sub> OPS	56	60,0 a 61,0	743,2494	743,2506
<b>25</b>	C <sub>35</sub> H <sub>46</sub> AuN <sub>2</sub> OPS	86	62,0 a 63,8	771,2807	771,2813
<b>26</b>	C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> AuN <sub>2</sub> OPS	84	Óleo amarelo	515,1555	515,1570
<b>27</b>	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> AuN <sub>2</sub> OPS	82	Óleo amarelo	543,1868	543,1875
<b>28</b>	C <sub>19</sub> H <sub>38</sub> AuN <sub>2</sub> OPS	82	44,3 a 45,0	571,2181	571,2179
<b>29</b>	C <sub>21</sub> H <sub>42</sub> AuN <sub>2</sub> OPS	94	52,8 a 53,4	599,2494	599,2591
<b>30</b>	C <sub>23</sub> H <sub>46</sub> AuN <sub>2</sub> OPS	66	62,7 a 64,0	627,2807	627,2807

ND: Não determinado

Fonte: a própria autora do trabalho.

### 1.3.3 Síntese e caracterização dos ligantes 1,3-tiazolidina-2-tiona derivados de álcoois graxos

Para a síntese dos ligantes 1,3-tiazolidina-2-tiona utilizou-se como materiais de partida os haletos de alquila **31-35**, com cadeias carbônicas que variaram de 8 a 16 átomos de carbono. Todos os cloretos de alquila empregados na síntese são comerciais.

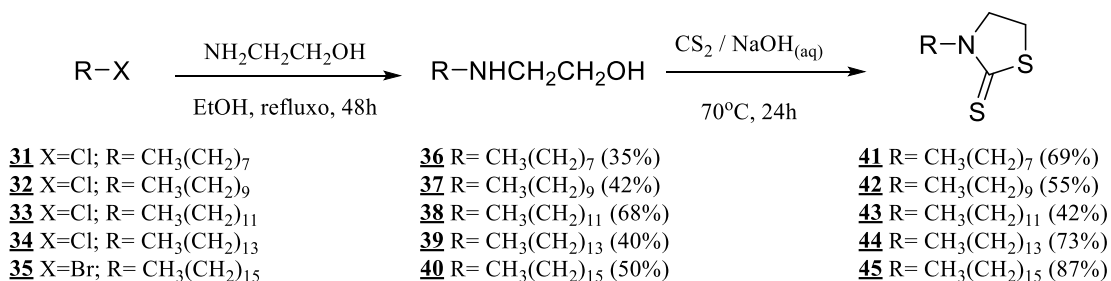
Esses haletos de alquila foram submetidos a reação de substituição nucleofílica empregando-se excesso de etanolamina em etanol. A reação foi mantida por 48h sob refluxo e purificada por coluna cromatográfica ou recristalização. Após elaboração forneceu os aminoálcoois **36-40** em rendimentos que variaram de 35% a 68% (REIS *et al.*, 2008; COIMBRA *et al.*, 2010; FERNANDES *et al.*, 2013).

Por fim, os ligantes lipofílicos 1,3-tiazolidina-2-tiona **41-45** foram obtidos através da reação de ciclização entre os aminoálcoois **36-40** e dissulfeto de carbono em

meio básico (solução aquosa de NaOH 1,0 mol.L<sup>-1</sup>) a 70°C por 24h (esquema 5) (CHAVES *et al.*, 2014; GARCIA *et al.*, 2016).

Os ligantes finais foram obtidos em rendimentos entre 42-87% após purificação por coluna cromatográfica ou recristalização em etanol.

Esquema 5 - Síntese dos ligantes lipofílicos **41-45** derivados da 1,3-tiazolidina-2-tiona.



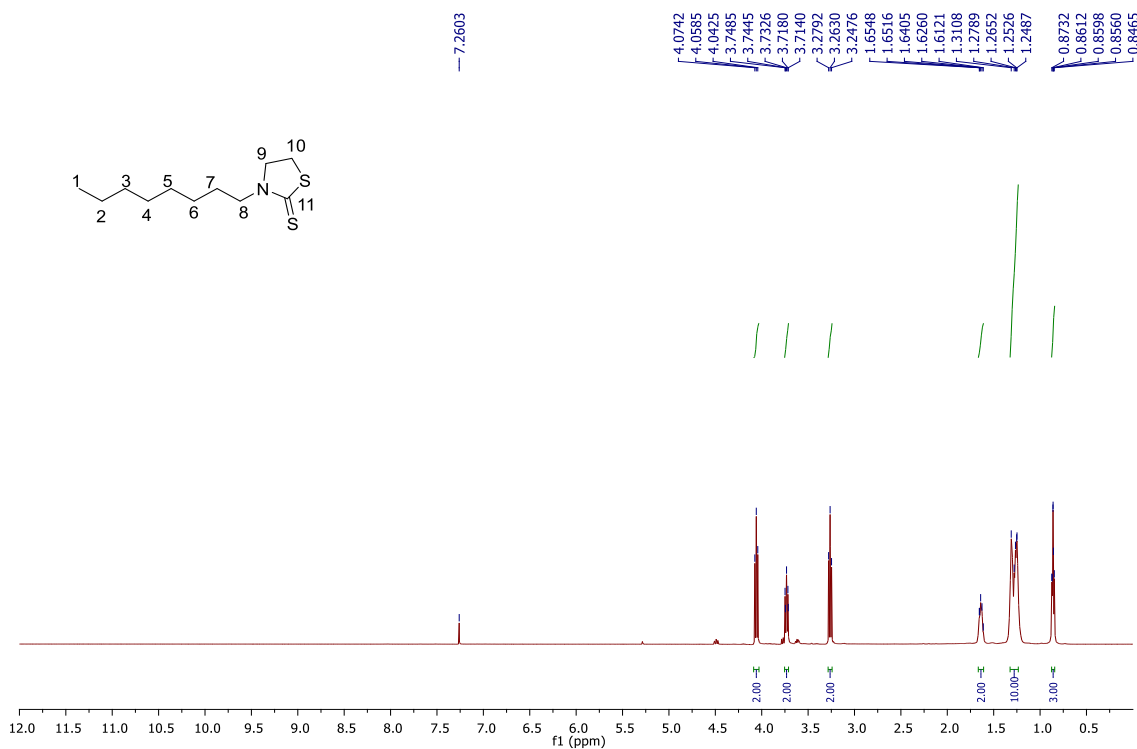
Fonte: a própria autora do trabalho.

Devido às similaridades estruturais dos ligantes **41-45** derivados da 1,3-tiazolidina-2-tiona será abordada a caracterização apenas do ligante **41**.

A figura 16 mostra o espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **41**. Observa-se a presença de um multipeto de δ 0,85 a δ 0,87 ppm referente aos hidrogênios metálicos H1; um multipeto de δ 1,25 a δ 1,31 ppm referente aos hidrogênios da cadeia carbônica alifática H2-H6 e um multipeto de δ 1,61 a δ 1,65 ppm atribuído aos hidrogênios metilênicos H7.

Observa-se também dois tripletos centrados em δ 3,26 e δ 4,06 ppm com constante de acoplamento (*J*) igual a 8,10 e 7,85 Hz referentes aos hidrogênios H9 e H10, respectivamente, além de um tripeito centrado em δ 3,70 (*J* = 7,95 Hz) referente à H8.

Figura 16 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o ligante **41** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

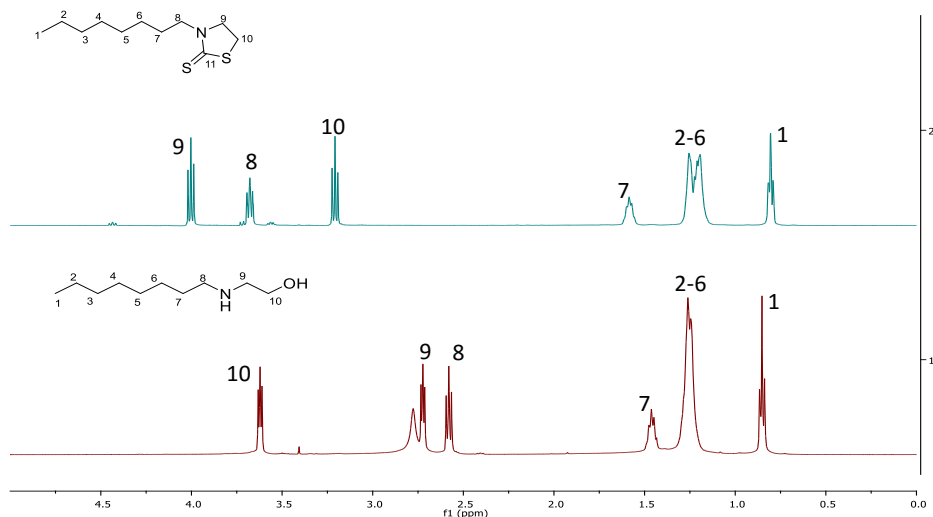


Fonte: a própria autora do trabalho.

Comparando-se o espectro de **41** com o de seu precursor aminoálcool **36** (figura 17), pode-se notar que os tripletos referentes aos hidrogênios H8, H9 encontram-se em região mais desblindados para o composto ciclizado **41**. O triplete referente ao hidrogênio H10 apresenta-se mais blindado após ciclização.

Observa-se também a presença de um sinal largo em  $\delta$  2,75 ppm referente aos hidrogênios NH e OH no espectro do aminoálcool **36**, sinal esse que não é observado no espectro de **41**, sugerindo a ocorrência da reação de ciclização.

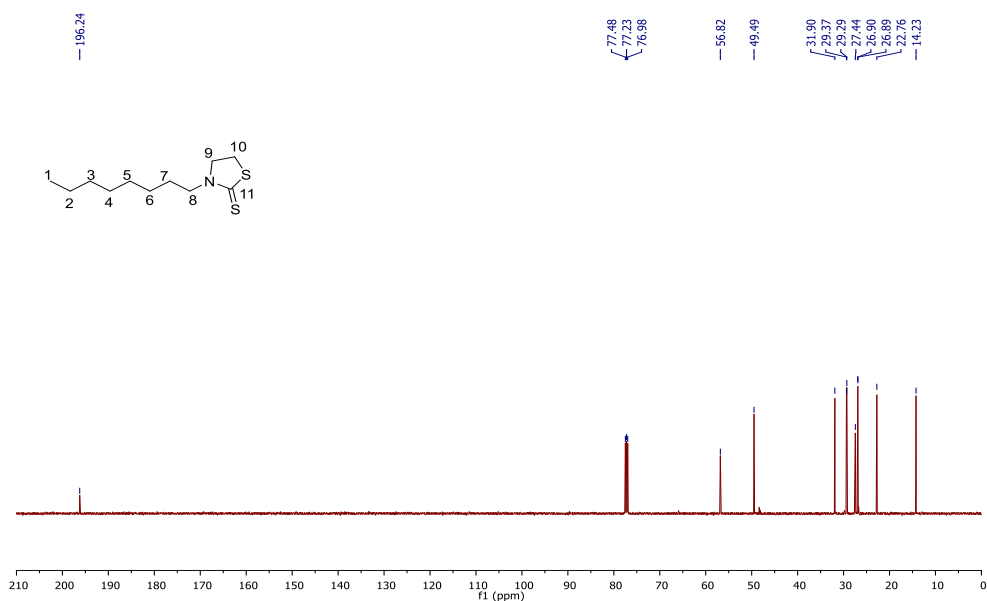
Figura 17 - Comparação entre os espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o ligante **41** e o aminoálcool precursor **36** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



Fonte: a própria autora do trabalho.

A presença de um sinal em  $\delta$  196,2 ppm no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o ligante **41** referente ao carbono C12 ( $\text{C}=\text{S}$ ) (figura 18) também evidencia o êxito na síntese dos ligantes derivados da 1,3-tiazolidina-2-tiona.

Figura 18 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o ligante **41** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).



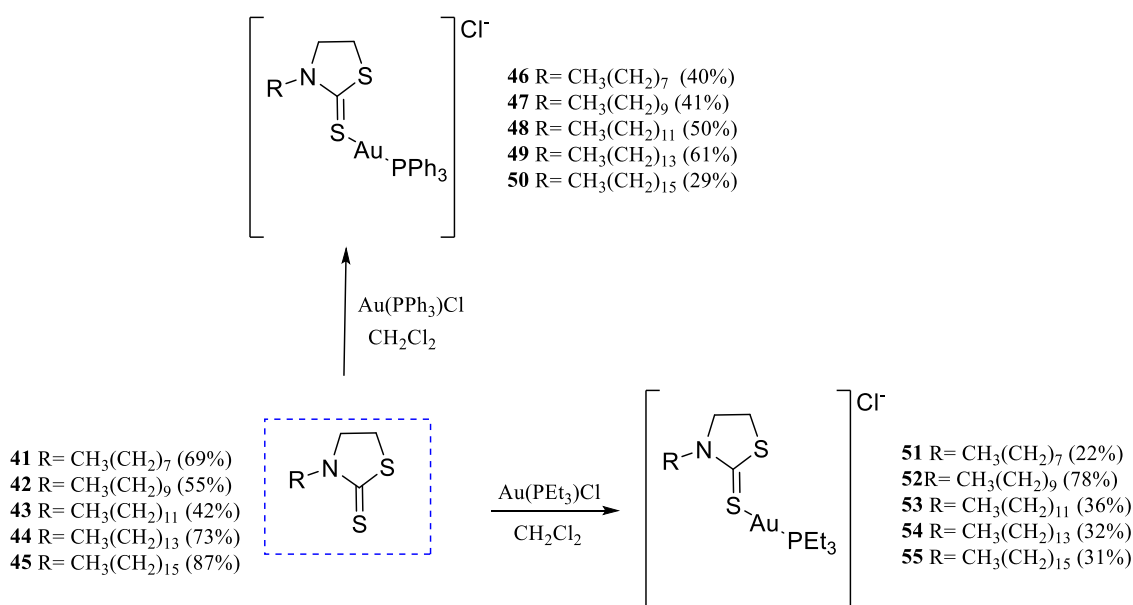
Fonte: a própria autora do trabalho.

### 1.3.4 Síntese e caracterização dos complexos de ouro(I) com ligantes 1,3-tiazolidina-2-tiona derivados de álcoois graxos

Os complexos **46-50** e **51-55** foram obtidos em rendimentos que variaram de 22 a 78% a partir da reação entre os ligantes **41-45** e clorido(trifenilfosfino)ouro(I) ou clorido(trietilfosfino)ouro(I) (comercial), respectivamente.

A reação ocorreu a temperatura ambiente e empregou-se diclorometano como solvente, conforme descrito no esquema 6. Todos os complexos foram purificados por placa preparativa.

Esquema 6 - Síntese dos complexos de ouro(I) **46-55**.



Fonte: a própria autora do trabalho.

Os ligantes contendo o núcleo 1,3-tiazolidina-2-tiona apresentam três sítios básicos de coordenação ao íon metálico. Porém, como discutido anteriormente, ouro(I) apresenta preferência por elementos macios como o enxofre.

Garcia e colaboradores realizaram cálculos teóricos para determinar a geometria dos complexos de ouro(I) com ligantes 1,3-tiazolidina-2-tiona através da teoria do funcional da densidade (DFT). Os autores sugerem coordenação através do átomo de enxofre exocíclico por resultar em uma estrutura 15 kcal.mol<sup>-1</sup> mais estável do que a

estrutura coordenada através do enxofre endocíclico. Assim, devido à similaridade estrutural dos complexos de ouro(I), espera-se que os complexos **46** a **55** também apresentem o mesmo padrão de coordenação, ou seja, através do enxofre exocíclico (GARCIA *et al.*, 2016).

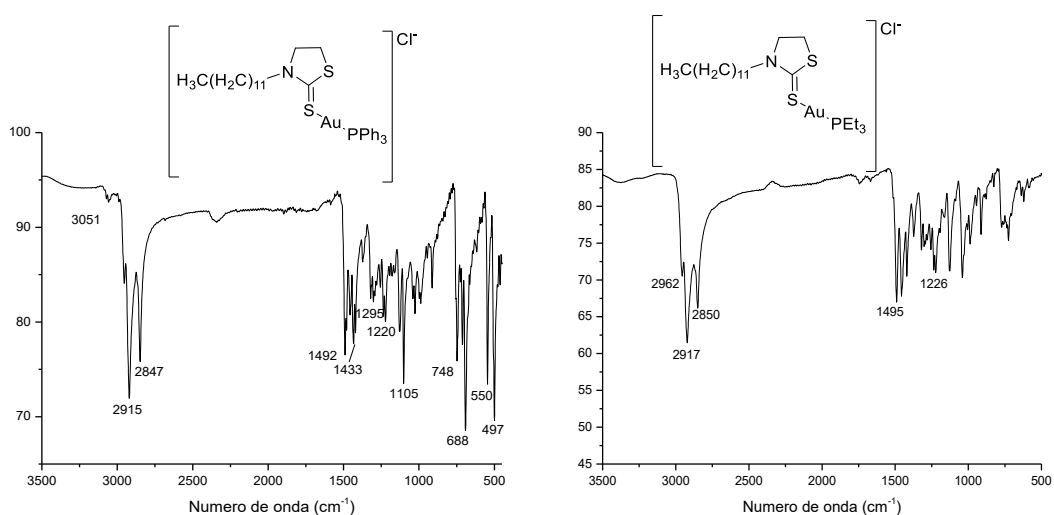
Serão discutidos os resultados obtidos na caracterização no infravermelho e RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{31}\text{P}$  somente para os complexos **48** e **53**.

A figura 19 mostra espectros no infravermelho dos complexos **48** e **53**.

No espectro no infravermelho para o complexo **48** foram observadas bandas relativas as vibrações do núcleo fosfínico aromático ( $\text{PPh}_3$ ) em 3051, 1105, 748, 688, 550 e 497  $\text{cm}^{-1}$ . Observou-se em 2915  $\text{cm}^{-1}$  uma banda referente ao  $\nu\text{CH}_2$  e em 2847  $\text{cm}^{-1}$  referente ao  $\nu\text{CH}$  da unidade alifática. Nota-se em 1433  $\text{cm}^{-1}$  e em 1220  $\text{cm}^{-1}$  banda de absorção devido aos  $\nu\text{CS}$  e  $\nu\text{CN}$ , respectivamente.

Para o complexo **53** foram observadas, no espectro no infravermelho da figura 19, bandas relativas as vibrações da subunidade fosfínica alifática ( $\text{PEt}_3$ ) em 2962 e 1131  $\text{cm}^{-1}$ . As bandas de absorção referentes aos  $\nu\text{CH}_2$  e  $\nu\text{CH}$  da cadeia carbônica longa foram observadas em 2917 e 2850  $\text{cm}^{-1}$ . A banda referente ao  $\nu\text{CN}$  apresentou-se em 1226  $\text{cm}^{-1}$ .

Figura 19 - Espectro no infravermelho (KBr) dos complexos **48** e **53**.

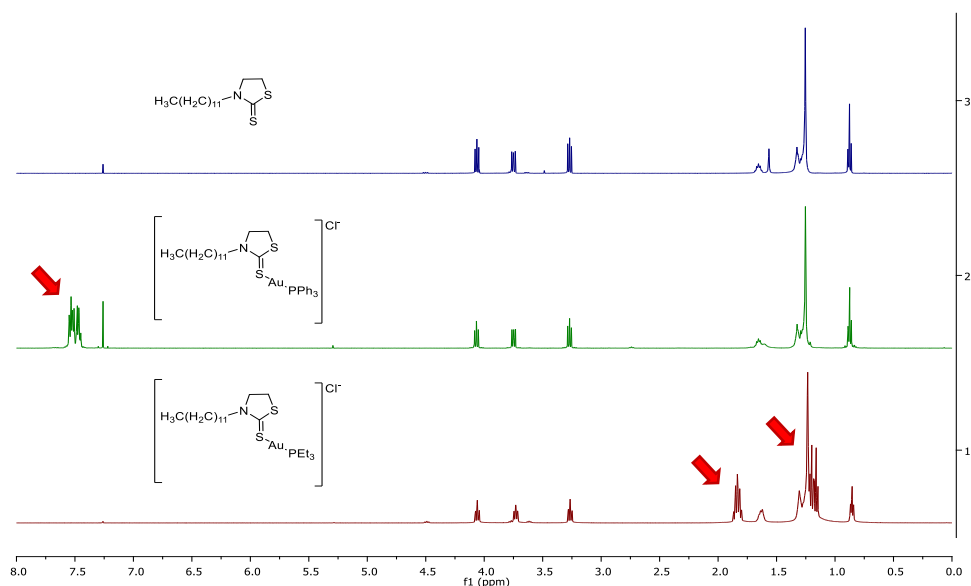


Fonte: a própria autora do trabalho.

Na comparação entre os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante **43** e os complexos **48** e **53**, nota-se que não houve variação nos deslocamentos químicos após a

complexação ao íon metálico (figura 20). É possível observar os sinais correspondentes aos grupos  $\text{PPh}_3$  entre  $\delta$  7,45 a  $\delta$  7,55 ppm e  $\text{PEt}_3$  entre  $\delta$  1,15 a  $\delta$  1,87 ppm que evidenciam a complexação metal-ligante.

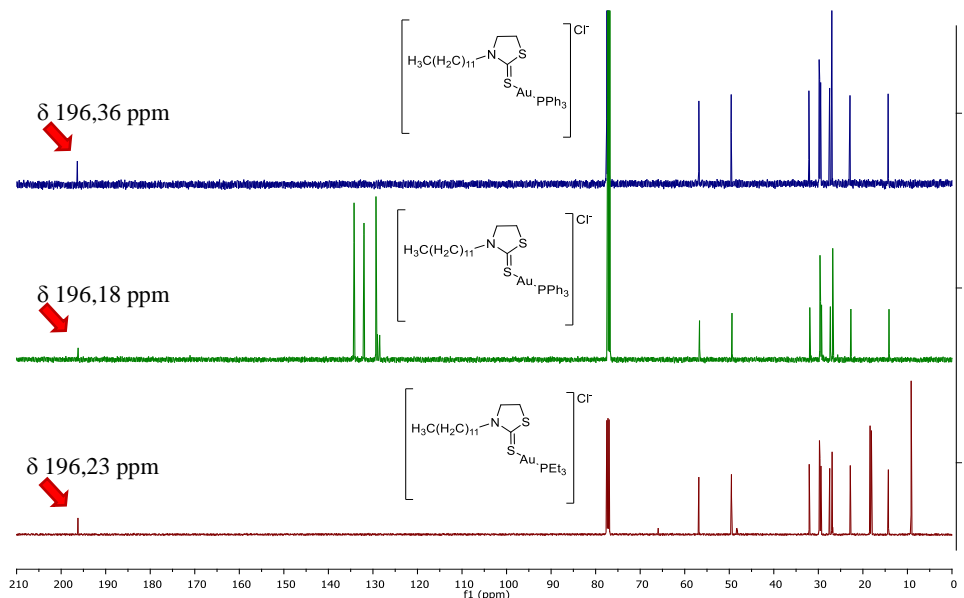
Figura 20 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) para os compostos **43**, **48** e **53**



Fonte: a própria autora do trabalho.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante **43** e dos complexos **48** e **53** mostrados na figura 21 indicam uma pequena variação no deslocamento químico do sinal referente ao carbono  $\text{C}=\text{S}$  após complexação com ouro(I). Essa variação é na ordem de 0,18 ppm para o complexo **48** e 0,13 ppm para o complexo **53**.

Figura 21 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) para os compostos **43**, **48** e **53**

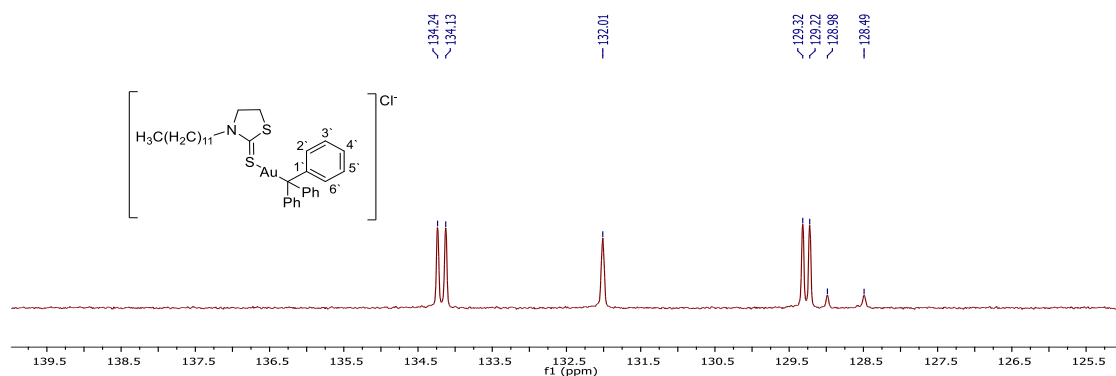


Fonte: a própria autora do trabalho.

A expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo **48** detalha os sinais referentes a subunidade trifenilfosfina. Verifica-se um duplete centrado em  $\delta$  134,2 ppm correspondente aos carbonos C2' e C6' com constante de acoplamento ( $^2J_{\text{C-P}}$ ) igual a 13,8 Hz, um sinal em  $\delta$  132,0 referente a C4', um duplete centrado em  $\delta$  129,3 ppm relativo à C3' e C5' com  $^3J_{\text{C-P}} = 12,5$  Hz. Para o carbono C1' observa-se um duplete centrado em 128,7 com  $^1J_{\text{C-P}} = 61,25$  Hz (figura 22).

Figura 22 - Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) para o complexo

**48**

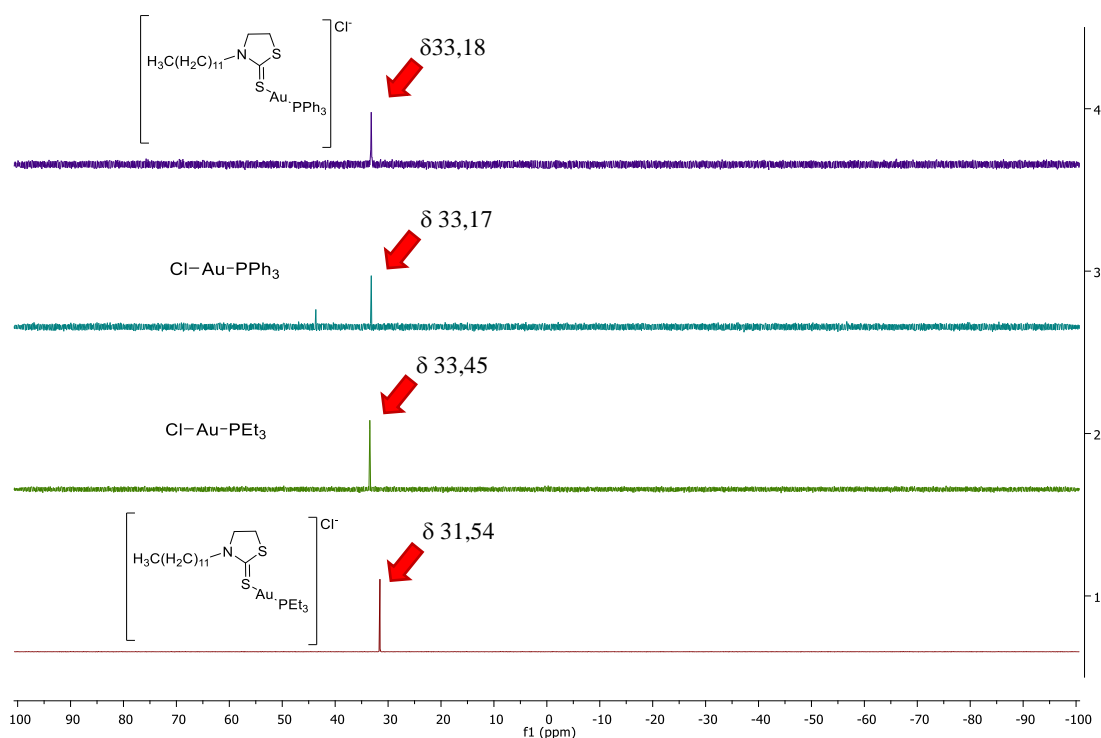


Fonte: a própria autora do trabalho.



No espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  podemos observar que não houve mudança considerável no deslocamento químico do sinal de fósforo entre o complexo **48** ( $\delta$  33,18 ppm) e  $\text{ClAuPPh}_3$  ( $\delta$  33,17 ppm). Para o complexo **53**, o sinal ocorre em  $\delta$  31,54 ppm, enquanto que para seu precursor,  $\text{ClAuPEt}_3$ , o sinal encontra-se em  $\delta$  33,45 ppm.

Figura 23 - Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) para os complexos **48** e **53** e seus precursores



Fonte: a própria autora do trabalho.

Os complexos derivados da 1,3-tiazolidina-2-tiona não apresentaram mudanças pronunciadas nos espectros de RMN comparados ao ligante. Portanto, a espectrometria de massas foi fundamental para se ter evidências sobre a estrutura iônica destes complexos.

Podemos observar, na tabela 2, a presença do pico do íon molecular  $m/z$ , que sugere a estrutura proposta, na qual os complexos com tiazolidina são carregados positivamente e possuem um cloreto como ânion.

Tabela 2 - Propriedades físicas e pico de massas m/z para os complexos **46** a **55**

Complexo	Fórmula molecular	Rend. (%)	Faixa de Fusão (°C)	Pico m/z [M] <sup>+</sup> calculado	Pico m/z [M] <sup>+</sup> encontrado
<b>46</b>	C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> AuCINPS <sub>2</sub>	40	237,6 a 239,0	690,1687	690,1692
<b>47</b>	C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> AuCINPS <sub>2</sub>	41	234,9 a 235,2	718,2000	718,2016
<b>48</b>	C <sub>33</sub> H <sub>44</sub> AuCINPS <sub>2</sub>	50	227,3 a 228,0	746,2313	746,2331
<b>49</b>	C <sub>35</sub> H <sub>48</sub> AuCINPS <sub>2</sub>	61	192,1 a 193,7	774,2626	774,2646
<b>50</b>	C <sub>37</sub> H <sub>52</sub> AuCINPS <sub>2</sub>	29	162,8 a 163,1	802,2939	802,2952
<b>51</b>	C <sub>17</sub> H <sub>36</sub> AuCINPS <sub>2</sub>	22	Óleo amarelo	546,1687	546,1703
<b>52</b>	C <sub>19</sub> H <sub>40</sub> AuCINPS <sub>2</sub>	78	Óleo amarelo	574,2000	574,2019
<b>53</b>	C <sub>21</sub> H <sub>44</sub> AuCINPS <sub>2</sub>	36	34,0 a 34,9	602,2313	602,2327
<b>54</b>	C <sub>23</sub> H <sub>48</sub> AuCINPS <sub>2</sub>	32	43,5 a 44,0	630,2626	630,2645
<b>55</b>	C <sub>25</sub> H <sub>52</sub> AuCINPS <sub>2</sub>	31	54,9 a 55,1	658,2939	658,2932

ND: Não determinado

Fonte: a própria autora do trabalho.

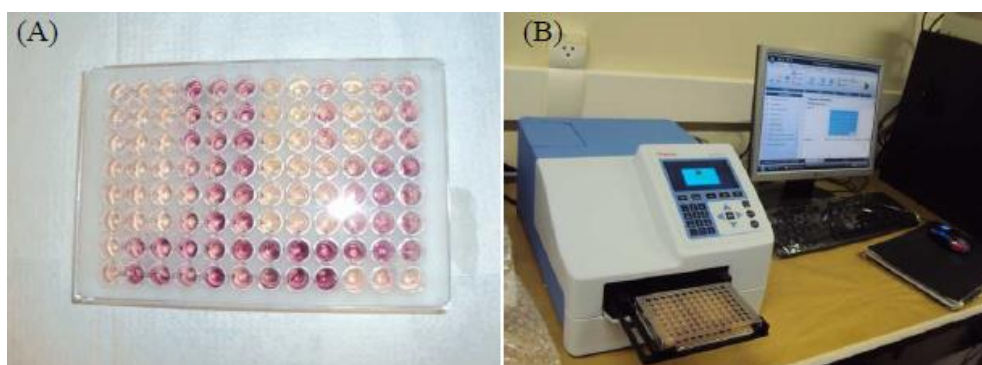
#### 1.4 Avaliação citotóxica de complexos de ouro(I) derivados de ligantes 1,3,4-oxadiazol-2-tiona e 1,3-tiazolidina-2-tiona

A atividade citotóxica dos ligantes **16-20** e **41-45** e de seus respectivos complexos **21-30** e **46-55** foi avaliada *in vitro* em comparação com a cisplatina e a auranofina contra diferentes linhagens de células tumorais, como as células CT26WT (células de câncer de colon), B16-F10 (melanoma metastático de pele de rato) e para células normais como BHK-21 (células de rim de Ramster bebê).

Os valores de IC<sub>50</sub> foram calculados a partir das curvas de dose x resposta, obtidas após 72 horas de exposição aos compostos, através do teste MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazólio).

O teste MTT é sensível, quantitativo e de confiança, além de ser rápido e de baixo custo. Consiste no ensaio de proliferação celular que quantifica a habilidade das células viáveis reduzirem o sal amarelo de MTT em cristais púrpuros de formazan, usando uma enzima mitocondrial, a succinato desidrogenase. A leitura é feita em um espectrofotômetro leitor de Elisa, onde a absorbância é determinada a 570 nm (figura 24).

Figura 24 - (A) Avaliação da viabilidade celular pelo método do MTT; (B) Aparelho de microplacas para leitura das absorbâncias após realização do teste do MTT.



Fonte: a própria autora do trabalho.

A tabela 3 mostra os resultados de citotoxicidade através da concentração inibitória média ( $IC_{50}$ ) e o índice de seletividade (IS) obtidos nos experimentos para os ligantes **16-20** e complexos **21-30** (derivados da unidade 1,3,4-oxadiazol-2-tiona).

Tabela 3 - Resultados obtidos de atividade citotóxica para os ligantes **16-20** e complexos **21-30**.

		Células tumorais IC <sub>50</sub> (μM±SD)			Células não tumorais IC <sub>50</sub> (μM±SD)
Compostos	CT26WT	IS	B16F10	IS	BHK-21
<b>16</b>	>100	ND	66,9±1,8	ND	>100
<b>17</b>	>100	ND	>100	ND	>100
<b>18</b>	72,3±5,9	0,7	67,3±1,1	0,8	52,3±0,3
<b>19</b>	87,1±1,8	0,7	30,6±4,9	2,1	65,6±3,5
<b>20</b>	36,2±0,9	2,0	24,3±3,9	3,0	73,6±3,9
<b>21</b>	3,4±0,1	1,9	0,94±0,3	6,9	6,5±0,9
<b>22</b>	5,0±0,3	1,9	1,3±0,1	7,1	9,3±0,8
<b>23</b>	5,9±0,2	1,3	1,5±0,5	5,0	7,7±0,8
<b>24</b>	5,0±0,3	1,4	4,2±0,4	1,6	6,9±0,2
<b>25</b>	5,0±0,3	1,5	2,5±0,6	2,9	7,3±1,8
<b>26</b>	3,5±0,2	7,1	4,4±0,2	5,9	25,9±1,1
<b>27</b>	3,6±0,5	7,4	4,7±0,4	5,7	26,7±1,1
<b>28</b>	3,4±0,4	7,2	4,2±0,1	5,8	24,2±4,7
<b>29</b>	2,4±0,2	3,3	2,2±0,4	3,7	7,9±0,2
<b>30</b>	5,4±0,2	2,9	4,8±0,2	3,3	15,8±0,6
<b>PPh<sub>3</sub>AuCl</b>	12,1±2,8	1,9	6,6±0,1	3,4	23,0±0,3
<b>PEt<sub>3</sub>AuCl</b>	9,0±0,7	2,5	2,3±0,5	3,4	22,5±0,2
<b>Auranofina</b>	0,5±0,4	3,2	0,5±0,4	3,2	1,6±0,5
<b>Cisplatina</b>	5,0±1,7	3,6	33,5±5,5	0,5	18,1±10,9

IC<sub>50</sub>: Dose que inibe 50% do crescimento celular (μM); IS: índice de seletividade

SD: Desvio padrão para triplicata de dois experimentos independentes - ND: Não determinado.

Fonte: a própria autora do trabalho.

Analisando isoladamente os resultados para os ligantes **16-20**, nota-se melhores resultados para o ligante **20**, com maior cadeia lipofílica, frente as células cancerígenas CT26WT e B16F10, além do mesmo apresentar maior índice de seletividade (IS).

Nessa discussão, O IS representa a razão entre o valor de IC<sub>50</sub> para as células normais BHK-21 e o valor de IC<sub>50</sub> para as células neoplásicas CT26WT ou B16F10.

Logo, o IS avalia o potencial uso dos compostos sintetizados em testes clínico a partir da seletividade entre as diferentes linhagens celulares estudadas. É desejável que o IS seja maior que 5 nos testes de citotoxicidade.

É possível inferir que os complexos de ouro(I) exibiram acentuada atividade citotóxica quando comparados com seus respectivos ligantes livres. Entretanto, é importante destacar que os complexos de ouro(I) com menores cadeias carbônicas apresentaram maiores índices de seletividade e foram superiores, até mesmo, aos índices de seletividade dos controles usados no experimento (auranofina e cisplatina).

A importância dos ligantes orgânicos **16-20** nos complexos de ouro(I) **21-30** sintetizados neste trabalho também deve ser evidenciada, visto que os complexos precursores clorido(trifenilfosfino)ouro(I) e clorido(trietilfosfino)ouro(I) também foram testados e exibiram menor atividade biológica.

Os complexos **21-30** exibiram menores valores de  $IC_{50}$  que a cisplatina.

A tabela 4 indica os resultados da avaliação citotóxica contra as mesmas linhagens descritas anteriormente para a série de ligantes **41-45** e complexos **46-55** constituídos pela unidade 1,3-tiazolidina-2-tiona.

Os ligantes **41-45** com núcleo 1,3-tiazolidina-2-tiona não apresentaram atividade citotóxica, com resultados superiores a 100  $\mu$ M.

Os complexos de ouro(I) **46-55** mostraram acentuada atividade biológica no teste aqui abordado, com valores de  $IC_{50}$  inferiores aos resultados obtidos para a cisplatina.

Podemos observar que, para os complexos **46-49**, que são constituídos pela unidade trifenilfosfina, os melhores resultados foram para os complexos de maior cadeia carbônica **48** e **49**. Entretanto, todos os valores de IS obtidos para essa série de complexos foram inferiores a 5.

Tabela 4 - Resultados obtidos para atividade citotóxica para os ligantes **41-45** e complexos **46-55** com núcleo 1,3-tiazolidina-2-tiona.

Células tumorais IC <sub>50</sub> (μM±SD)					Células não tumorais IC <sub>50</sub> (μM±SD)
Compostos	CT26WT	IS	B16F10	IS	BHK-21
<b>41</b>	>100	ND	>100	ND	>100
<b>42</b>	>100	ND	>100	ND	>100
<b>43</b>	>100	ND	>100	ND	>100
<b>44</b>	>100	ND	>100	ND	>100
<b>45</b>	ND	ND	ND	ND	ND
<b>46</b>	5,8±0,7	3,9	5,2±0,1	4,3	22,4±2,9
<b>47</b>	6,2±1,1	4,1	5,9±0,6	4,4	25,5±0,6
<b>48</b>	3,3±0,2	1,3	1,7±0,3	2,6	4,4±0,1
<b>49</b>	2,5±0,3	1,6	1,8±0,1	2,2	3,9±1,5
<b>50</b>	ND	ND	ND	ND	ND
<b>51</b>	3,5±0,2	0,9	1,3±0,1	2,5	3,2±0,7
<b>52</b>	3,6±0,5	3,7	12,3±0,8	1,1	13,2±1,1
<b>53</b>	3,4±0,4	0,6	1,5±0,3	1,5	2,2±0,1
<b>54</b>	2,4±0,2	5,6	2,5±0,1	5,4	13,4±0,3
<b>55</b>	ND	ND	ND	ND	ND
<b>PPh<sub>3</sub>AuCl</b>	12,1±2,8	1,9	6,6±0,1	3,4	23,0±0,3
<b>PEt<sub>3</sub>AuCl</b>	9,0±0,7	2,5	2,3±0,5	3,4	22,5±0,2
<b>Auranofina</b>	0,5±0,4	3,2	0,5±0,4	3,2	1,6±0,5
<b>Cisplatina</b>	5,0±1,7	3,6	33,5±5,5	0,5	18,1±10,9

IC<sub>50</sub>: Dose que inibe 50% do crescimento celular (μM); IS: índice de seletividade

SD: Desvio padrão para triplicata de dois experimentos independentes - ND: Não determinado.

Fonte: a própria autora do trabalho.

Analisando os resultados para os complexos **51-54**, observa-se que o complexo **54**, de maior cadeia lipofílica testado, foi o único da série que exibiu IS maior que 5.

Da mesma forma como foi discutido para os complexos derivados do núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona, os ligantes orgânicos derivados da 1,3-tiazolidina-2-tiona também influenciam na atividade biológica exibida pelos complexos **46-55**. Essa evidência é baseada nos resultados menos satisfatórios exibidos pelos precursores clorido(trifenilfosfina)ouro(I) e clorido(trietilfosfina)ouro(I) testados e podem indicar uma maior instabilidade dos precursores no meio biológico.

### **1.5 Avaliação antibacteriana de complexos de ouro(I) derivados de ligantes 1,3,4-oxadiazol-2-tiona e 1,3-tiazolidina-2-tiona**

Para realização da avaliação antibacteriana *in vitro*, foram utilizadas as bactérias Gram positivas *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228) e as Gram-negativas *Escherichia coli* (ATCC 11229) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853).

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi calculada como a menor concentração que impediu o crescimento visível da cepa testada. Todos os testes foram realizados em duplicata (NCCLS, 2002) (FEUN *et al.*, 2002).

As tabelas 5-8 mostram os resultados obtidos para os ligantes **16-20** e para os complexos de ouro(I) **21-30** derivados do núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona contra todas as bactérias.

Na tabela 5, observa-se, especificamente, os resultados contra a bactéria *S. aureus*.

Os ligantes **16** e **17** não exibiram atividade biológica, enquanto que os ligantes **18-20** apresentaram melhores resultados com o aumento da cadeia lipofílica. O melhor resultado foi para o ligante **20**, com concentração inibitória mínima (CIM) de 204,80  $\mu\text{M}$ .

Os complexos **21-30** apresentaram-se biologicamente mais ativos que os respectivos ligantes isoladamente.

Para os complexos **21-25** foi observada correlação entre a atividade biológica e o tamanho da cadeia carbônica: houve um aumento da resposta biológica com o aumento da cadeia hidrofóbica. Dentre eles, o melhor resultado frente a *S. aureus* foi para o complexo **25** com CIM de 2,60  $\mu\text{M}$ .

Os complexos com unidade trietilfosfina **26-30** exibiram resultados significativos, com CIM inferiores a 0,50  $\mu\text{M}$ . Porém, não foi possível relacionar a lipofilicidade com atividade antibacteriana.

O cloranfenicol foi empregado como controle positivo para validação do experimento e exibiu CIM de 49,5  $\mu\text{M}$ , valor superior aos observados para os complexos.

Os complexos de ouro(I) precursores também foram avaliados e apresentaram CIM similares aqueles contendo os ligantes sulfurados. Devemos, neste ponto da discussão, atentar-nos para a porcentagem de ouro presente em cada complexo sintetizado (**21-30**) e de seus precursores de ouro (tabela 5).

A menor porcentagem de ouro nos complexos é um fator importante a ser considerado devido à similaridade dos valores de CIM entre complexos e precursores. Portanto, os resultados obtidos para os complexos apresentam vantagens por conter menor quantidade de metal em sua constituição e por apresentarem maior estabilidade.

A tabela 6 contém os dados da avaliação antibacteriana para os ligantes **16-20** e complexos **21-30** contra a bactéria *S. epidermidis*.

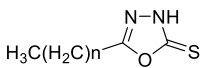
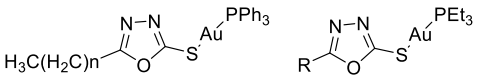
Como observado para *S. aureus*, os ligantes **21-25** exibiram correlação entre atividade antibacteriana frente *S. epidermidis* e o tamanho da cadeia lipofílica. Houve um aumento na atividade avaliada com o aumento no tamanho da cadeia carbônica.

Os complexos mais ativos foram os complexos **26-30** com núcleo trietilfosfina, sendo o complexo **28** o mais ativo, com CIM de 0,11  $\mu\text{M}$  e caráter bactericida a partir da concentração de 3,51  $\mu\text{M}$ .

É evidente a similaridade entre os bons resultados frente as bactérias Gram-positivas observados para os complexos **21-30**.



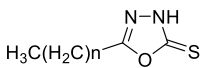
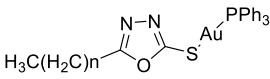
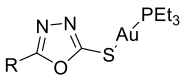
Tabela 5 - Avaliação antibacteriana para os ligantes **16-20** e complexos **21-30** com núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona contra a bactéria *S. aureus*.

LIGANTES		COMPLEXOS	
			
16 n = 6 17 n = 8 18 n = 10 19 n = 12 20 n = 14		21 n = 6 22 n = 8 23 n = 10 24 n = 12 25 n = 14	
		26 n = 6 27 n = 8 28 n = 10 29 n = 12 30 n = 14	
Compostos	% Auteórica	CIM (µM)	Classificação (µM)
<b>16</b>	0,0	>400	Bacteriostático
<b>17</b>	0,0	>400	Bacteriostático
<b>18</b>	0,0	249,8	Bactericida (999,21)
<b>19</b>	0,0	225,2	Bactericida (459,38)
<b>20</b>	0,0	204,8	Bactericida (409,60)
<b>21</b>	29,9	6,1	Bactericida (24,32)
<b>22</b>	28,7	2,9	Bactericida (2,91)
<b>23</b>	27,6	2,8	Bactericida (22,40)
<b>24</b>	26,5	2,7	Bactericida (21,52)
<b>25</b>	25,6	2,6	Bactericida (20,80)
<b>26</b>	38,3	0,2	Bactericida (3,89)
<b>27</b>	36,3	0,2	Bactericida (3,69)
<b>28</b>	34,5	0,1	Bactericida (3,51)
<b>29</b>	32,9	0,4	Bactericida (3,34)
<b>30</b>	31,4	0,4	Bactericida (3,19)
<b>PPh<sub>3</sub>AuCl</b>	39,8	4,1	Bactericida (4,05)
<b>PEt<sub>3</sub>AuCl</b>	56,2	0,4	Bactericida (1,43)
<b>Cloranfenicol</b>	0,0	49,5	ND

ND: Não determinado.

Fonte: a própria autora do trabalho.

Tabela 6 - Avaliação antibacteriana para os ligantes **16-20** e complexos **21-30** com núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona contra a bactéria *S. epidermidis*.

LIGANTES		COMPLEXOS	
			
16 n = 6 17 n = 8 18 n = 10 19 n = 12 20 n = 14		21 n = 6 22 n = 8 23 n = 10 24 n = 12 25 n = 14	26 n = 6 27 n = 8 28 n = 10 29 n = 12 30 n = 14

Compostos	% Auteórica	CIM (μM)	Classificação (μM)
<b>16</b>	0,0	319,8	Bacteriostático
<b>17</b>	0,0	280,6	Bacteriostático
<b>18</b>	0,0	249,8	Bacteriostático
<b>19</b>	0,0	225,2	Bacteriostático
<b>20</b>	0,0	204,8	Bacteriostático
<b>21</b>	29,9	3,0	Bactericida (12,16)
<b>22</b>	28,7	2,9	Bacteriostático
<b>23</b>	27,6	2,8	Bacteriostático
<b>24</b>	26,5	2,7	Bacteriostático
<b>25</b>	25,6	2,6	Bacteriostático
<b>26</b>	38,3	0,2	Bactericida (7,78)
<b>27</b>	36,3	0,1	Bactericida (29,51)
<b>28</b>	34,5	0,1	Bactericida (3,51)
<b>29</b>	32,9	0,4	Bactericida (13,37)
<b>30</b>	31,4	0,4	Bactericida (6,39)
<b>PPh<sub>3</sub>AuCl</b>	39,8	4,1	Bactericida (4,05)
<b>PEt<sub>3</sub>AuCl</b>	56,2	0,7	Bactericida (5,71)
<b>Cloranfenicol</b>	0,0	99,0	ND

ND: Não determinado.

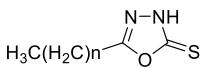
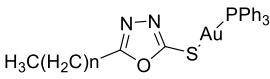
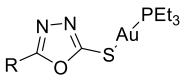
Fonte: a própria autora do trabalho.

As tabelas 7 e 8 apresentam as concentrações inibitórias mínimas frente a bactérias Gram-negativas (*E. coli* e *P. aeruginosa*) para os ligantes **16-20** e complexos **21-30** com núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona.

Podemos verificar que os ligantes **16-20** não exibiram atividade antibacteriana contra *E. coli* (tabela 7).

Existe uma grande desigualdade entre os resultados biológicos obtidos entre as séries de complexos **21-25** e **26-30**. Os complexos **21-25** apresentaram CIM superior a 332,34  $\mu\text{M}$  e caráter bacteriostático, enquanto que os complexos **26-30** apresentaram pronunciada atividade bactericida. O complexo **26**, com menor cadeia carbônica, demonstrou ser o mais ativo com CIM de 7,78  $\mu\text{M}$  e caráter bactericida em 15,56  $\mu\text{M}$ .

Tabela 7 - Avaliação antibacteriana para os ligantes **16-20** e complexos **21-30** com núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona contra a bactéria *E.coli*.

LIGANTES		COMPLEXOS	
			
16 n = 6		21 n = 6	26 n = 6
17 n = 8		22 n = 8	27 n = 8
18 n = 10		23 n = 10	28 n = 10
19 n = 12		24 n = 12	29 n = 12
20 n = 14		25 n = 14	30 n = 14

*E. coli*

Compostos	% Auteórica	CIM (μM)	Classificação (μM)
<b>16</b>	0,0	>400	ND
<b>17</b>	0,0	>400	ND
<b>18</b>	0,0	>400	ND
<b>19</b>	0,0	>400	ND
<b>20</b>	0,0	>400	ND
<b>21</b>	29,9	389,0	Bacteriostático
<b>22</b>	28,7	373,1	Bacteriostático
<b>23</b>	27,6	358,4	Bacteriostático
<b>24</b>	26,5	344,9	Bacteriostático
<b>25</b>	25,6	332,3	Bacteriostático
<b>26</b>	38,3	7,8	Bactericida (15,56)
<b>27</b>	36,3	14,8	Bactericida (14,75)
<b>28</b>	34,5	14,0	Bactericida (14,03)
<b>29</b>	32,9	26,8	Bactericida (26,75)
<b>30</b>	31,4	25,6	Bactericida (25,55)
<b>PPh<sub>3</sub>AuCl</b>	39,8	>517,9	ND
<b>PEt<sub>3</sub>AuCl</b>	56,2	11,4	Bactericida (45,72)
<b>Cloranfenicol</b>	0,0	49,5	ND

ND: Não determinado.

Fonte: a própria autora do trabalho.

Os resultados relativos a bactéria *P. aeruginosa* podem ser vistos na tabela 8.

Os compostos testados (**16-30**) apresentaram caráter bacteriostático e todos os complexos (**21-30**) exibiram CIM maior que 100  $\mu\text{M}$ .

Tabela 8 - Avaliação antibacteriana para os ligantes **16-20** e complexos **21-30** com núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiona contra a bactéria *P. aeruginosa*.

LIGANTES		COMPLEXOS	
16 n = 6 17 n = 8 18 n = 10 19 n = 12 20 n = 14		21 n = 6 22 n = 8 23 n = 10 24 n = 12 25 n = 14	26 n = 6 27 n = 8 28 n = 10 29 n = 12 30 n = 14
<i>P. aeruginosa</i>			
Compostos	% Au <sub>teórica</sub>	CIM ( $\mu\text{M}$ )	Classificação ( $\mu\text{M}$ )
<b>16</b>	0,0	>400	ND
<b>17</b>	0,0	>400	ND
<b>18</b>	0,0	>400	ND
<b>19</b>	0,0	>400	ND
<b>20</b>	0,0	>400	ND
<b>21</b>	29,9	194,5	Bacteriostático
<b>22</b>	28,7	373,1	Bacteriostático
<b>23</b>	27,6	358,4	Bacteriostático
<b>24</b>	26,5	344,9	Bacteriostático
<b>25</b>	25,6	332,3	Bacteriostático
<b>26</b>	38,3	124,5	Bacteriostático
<b>27</b>	36,3	118,0	Bacteriostático
<b>28</b>	34,5	224,5	Bacteriostático
<b>29</b>	32,9	213,9	Bacteriostático
<b>30</b>	31,4	204,4	Bacteriostático
<b>Ph<sub>3</sub>AuCl</b>	39,8	517,9	Bacteriostático
<b>PEt<sub>3</sub>AuCl</b>	56,2	182,9	Bactericida (365,72)
<b>Cloranfenicol</b>	0,0	99,0	ND

ND: Não determinado.

Fonte: a própria autora do trabalho.

A avaliação antibacteriana foi analisada também para os ligantes **41-45** e para os complexos de ouro(I) **46-55** derivados do núcleo 1,3-tiazolidina-2-tiona frente a todas as bactérias previamente utilizadas. Os resultados encontram-se nas tabelas 9-12 e serão discutidos a seguir.

Os ligantes apresentaram CIM maior que 400  $\mu\text{M}$  para todas as bactérias investigadas.

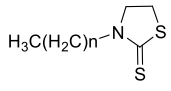
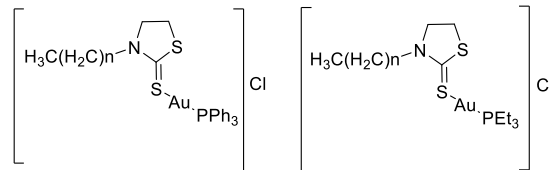
Os testes realizados para as bactérias Gram-positivas, *S. aureus* e *S. epidermidis*, evidenciaram a boa atividade antibacteriana exibida pelos complexos **46-55** com núcleo 1,3-tiazolidina-2-tiona. Em ambos os casos o complexo mais ativo foi o **51** (menor cadeia lipofílica) com CIM de 0,22  $\mu\text{M}$  e característica bactericida (tabelas 9 e 10).

A tabela 11 contém os resultados antibacterianos obtidos frente a bactéria Gram-negativa *E. coli*.

Podemos observar que a bactéria *E. coli* foi sensível a todos os complexos testados. Destacam-se os resultados obtidos para os complexos **51-54**, integrados pela subunidade trietilfosfina, com CIM inferiores a 13,77  $\mu\text{M}$  e característica bactericida.

Para a bactéria *P. aeruginosa*, todos os complexos testados (**46-55**) exibiram CIM maior que 100  $\mu\text{M}$  (tabela 12).

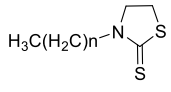
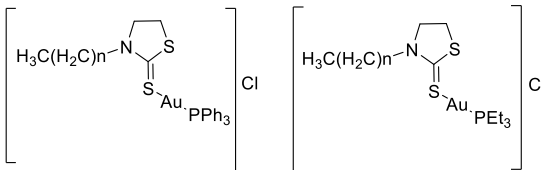
Tabela 9 - Avaliação antibacteriana para os ligantes **41-45** e complexos **46-55** com núcleo 1,3-tiazolidina-2-tiona contra a bactéria *S. aureus*.

LIGANTES		COMPLEXOS	
 41 n = 7 42 n = 9 43 n = 11 44 n = 13 45 n = 15		 46 n = 7 47 n = 9 48 n = 11 49 n = 13 50 n = 15 51 n = 7 52 n = 9 53 n = 11 54 n = 13 55 n = 15	
Compostos	% Auteórica	CIM (μM)	Classificação (μM)
<b>41</b>	0,0	>400	ND
<b>42</b>	0,0	>400	ND
<b>43</b>	0,0	>400	ND
<b>44</b>	0,0	>400	ND
<b>45</b>	0,0	46,6	Bactericida (46,6)
<b>46</b>	27,1	2,8	Bactericida (5,52)
<b>47</b>	26,1	1,3	Bactericida (2,66)
<b>48</b>	25,2	2,6	Bactericida (5,12)
<b>49</b>	24,3	2,5	Bactericida (4,94)
<b>50</b>	23,5	19,1	Bactericida (19,1)
<b>51</b>	33,8	0,2	Bactericida (1,72)
<b>52</b>	32,3	0,4	Bactericida (1,64)
<b>53</b>	30,9	0,2	Bactericida (3,14)
<b>54</b>	29,6	0,4	Bactericida (3,00)
<b>55</b>	28,4	23,1	Bactericida (23,08)
<b>PPh<sub>3</sub>AuCl</b>	39,8	4,0	Bactericida (4,04)
<b>PEt<sub>3</sub>AuCl</b>	56,2	0,4	Bactericida (1,43)
<b>Cloranfenicol</b>	0,0	49,5	ND

ND: Não determinado.

Fonte: a própria autora do trabalho.

Tabela 10 - Avaliação antibacteriana para os ligantes **41-45** e complexos **46-55** com núcleo 1,3-tiazolidina-2-tiona contra a bactéria *S. epidermidis*.

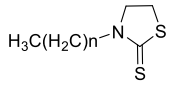
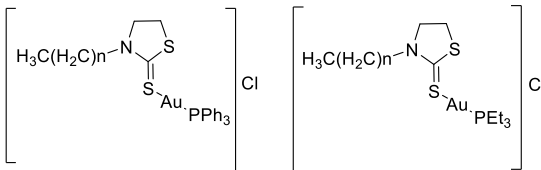
LIGANTES		COMPLEXOS	
 41 n = 7 42 n = 9 43 n = 11 44 n = 13 45 n = 15		 46 n = 7 47 n = 9 48 n = 11 49 n = 13 50 n = 15 51 n = 7 52 n = 9 53 n = 11 54 n = 13 55 n = 15	
Compostos	% Au <sub>teórica</sub>	CIM (μM)	Classificação (μM)
<b>41</b>	0,0	>400	ND
<b>42</b>	0,0	>400	ND
<b>43</b>	0,0	>400	ND
<b>44</b>	0,0	>400	ND
<b>45</b>	0,0	373,0	Bacteriostático
<b>46</b>	27,1	2,7	Bactericida (5,52)
<b>47</b>	26,1	2,7	Bactericida (2,66)
<b>48</b>	25,2	2,6	Bactericida (5,12)
<b>49</b>	24,3	2,5	Bactericida (2,47)
<b>50</b>	23,5	19,1	Bacteriostático
<b>51</b>	33,8	0,2	Bactericida (3,40)
<b>52</b>	32,3	0,4	Bactericida (3,30)
<b>53</b>	30,9	0,4	Bactericida (3,10)
<b>54</b>	29,6	0,4	Bactericida (3,00)
<b>55</b>	28,4	23,1	Bactericida (23,08)
<b>PPh<sub>3</sub>AuCl</b>	39,8	4,0	Bactericida (4,05)
<b>PEt<sub>3</sub>AuCl</b>	56,2	0,7	Bactericida (5,71)
<b>Cloranfenicol</b>	0,0	99,0	ND

ND: Não determinado.

Fonte: a própria autora do trabalho.



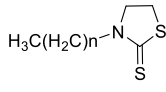
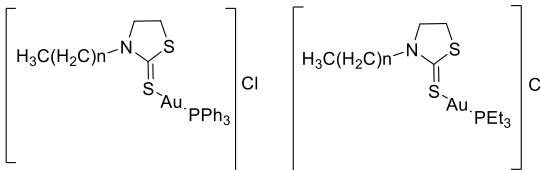
Tabela 11 - Avaliação antibacteriana para os ligantes **41-45** e complexos **46-55** com núcleo 1,3-tiazolidina-2-tiona contra a bactéria *E. coli*.

LIGANTES		COMPLEXOS	
 41 n = 7 42 n = 9 43 n = 11 44 n = 13 45 n = 15		 46 n = 7 47 n = 9 48 n = 11 49 n = 13 50 n = 15 51 n = 7 52 n = 9 53 n = 11 54 n = 13 55 n = 15	
Compostos	% Au <sub>teórica</sub>	CIM (μM)	Classificação (μM)
<b>41</b>	0,0	>400	ND
<b>42</b>	0,0	>400	ND
<b>43</b>	0,0	>400	ND
<b>44</b>	0,0	>400	ND
<b>45</b>	0,0	373,0	Bacteriostático
<b>46</b>	27,1	176,5	Bactericida (353,06)
<b>47</b>	26,1	169,9	Bactericida (339,88)
<b>48</b>	25,2	327,7	Bactericida (327,70)
<b>49</b>	24,3	316,4	Bactericida (316,36)
<b>50</b>	23,5	305,4	Bacteriostático
<b>51</b>	33,8	13,8	Bactericida (3,40)
<b>52</b>	32,3	13,1	Bactericida (26,26)
<b>53</b>	30,9	12,5	Bactericida (50,22)
<b>54</b>	29,6	12,0	Bactericida (12,01)
<b>55</b>	28,4	184,6	Bacteriostático
<b>PPh<sub>3</sub>AuCl</b>	39,8	>517,9	ND
<b>PEt<sub>3</sub>AuCl</b>	56,2	11,4	Bactericida (45,72)
<b>Cloranfenicol</b>	0,0	49,5	ND

ND: Não determinado.

Fonte: a própria autora do trabalho.

Tabela 12 - Avaliação antibacteriana para os ligantes **41-45** e complexos **46-55** com núcleo 1,3-tiazolidina-2-tiona contra a bactéria *P. aeruginosa*.

LIGANTES		COMPLEXOS	
			
41 n = 7 42 n = 9 43 n = 11 44 n = 13 45 n = 15		46 n = 7 47 n = 9 48 n = 11 49 n = 13 50 n = 15	
		51 n = 7 52 n = 9 53 n = 11 54 n = 13 55 n = 15	
<i>P. aeruginosa</i>			
Compostos	% Au <i>te</i> órica	CIM ( $\mu$ M)	Classificação ( $\mu$ M)
<b>41</b>	0,0	>400	ND
<b>42</b>	0,0	>400	ND
<b>43</b>	0,0	>400	ND
<b>44</b>	0,0	>400	ND
<b>45</b>	0,0	373,0	Bacteriostático
<b>46</b>	27,1	176,5	Bacteriostático
<b>47</b>	26,1	169,9	Bacteriostático
<b>48</b>	25,2	327,7	Bacteriostático
<b>49</b>	24,3	158,2	Bacteriostático
<b>50</b>	23,5	152,7	Bacteriostático
<b>51</b>	33,8	110,1	Bactericida (220,28)
<b>52</b>	32,3	210,1	Bactericida (420,22)
<b>53</b>	30,9	100,4	Bactericida (200,88)
<b>54</b>	29,6	192,1	Bactericida (192,13)
<b>55</b>	28,4	184,6	Bacteriostático
<b>PPh<sub>3</sub>AuCl</b>	39,8	517,9	Bacteriostático
<b>PEt<sub>3</sub>AuCl</b>	56,2	182,9	Bactericida (365,72)
<b>Cloranfenicol</b>	0,0	99,0	ND

ND: Não determinado.

Fonte: a própria autora do trabalho.

## **1.6 Parte experimental**

### **1.6.1 Materiais e métodos**

Para a análise de pureza e acompanhamento da reação foi empregada a cromatografia em camada delgada (CCD). Para a purificação dos complexos de ouro(I) por placa preparativa foi empregada a mesma técnica de cromatografia em camada delgada, utilizando sílica gel 60G suportada em lâminas de vidro.

Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica gel do tipo flash (230-400 mesh, Sigma-Aldrich). Como reveladores foram usadas lâmpadas ultravioleta (UV), aquecimento direto em chapa (para reações com ouro) e vapores de iodo.

Para os procedimentos de purificação por extração, recristalização, colunas cromatográficas foram usados solventes P.A.

### **Espectroscopia Vibracional de Absorção na região do infravermelho**

Para as análises no infravermelho foi utilizado o aparelho Espectrômetro de infravermelho da Perkin-Elmer 1720 FTIR spectrometer com 60 varreduras na faixa de 350 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ . As amostras foram maceradas em pastilha de KBr (Merck, para espectroscopia). A mistura foi prensada em 10 toneladas por um minuto.

As análises foram realizadas na Universidade Federal de São João Del Rei em colaboração com o Prof. Dr. Marcelo Siqueira Valle.

### **Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)**

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{31}\text{P}$  foram obtidos em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz, 125 MHz e 202.35 MHz em um espectrômetro Avancer III HD BRUKER 500 MHz no departamento de Química da UFJF. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em parte por milhão (ppm).

### **Ponto de fusão**

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital de ponto de fusão modelo MQAPF/Microquímica do departamento de Química da UFJF.

## Espectroscopia de massas de alta resolução (EMAS)

Os espectros de massas de alta resolução LC-MS TOF (ES) foram obtidos na Universidade de Aarhus (Dinamarca) em colaboração com o Prof. Dr. Troels Skrydstrup.

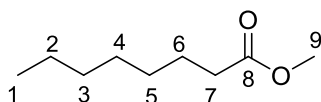
### 1.6.2 Síntese e caracterização de complexos de ouro(I)

#### Síntese dos ésteres metílicos 6-10

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo solubilizou-se 3,0 g dos respectivos ácido graxos **1-5** em 200 mL de metanol e 1,0 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A mistura permaneceu sob refluxo por 24 h. O desenvolvimento da reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/ hexano 2:8 v/v; revelador: iodo).

Após o término da reação realizou-se extração com diclorometano e solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro e evaporada à pressão reduzida fornecendo os compostos **6-10** em rendimentos que variaram de 85-99%, todos na forma de óleo.

#### Composto 6: octanoato de metila



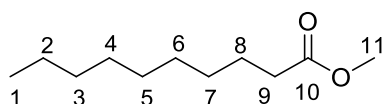
**FM:** C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> **MM:** 158,13 g/mol

**Rendimento:** 85%

**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,82-0,84 (m, 3H, H1); 1,23-1,25 (m, 8H, H2-H5); 1,56-1,59 (m, 2H, H6); 2,23-2,27 (m, 2H, H7); 3,62 (s, 3H, H9).

**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,2; 22,7; 25,1; 29,1; 29,3; 31,8; 34,2; 51,5; 174,4.

#### Composto 7: decanoato de metila



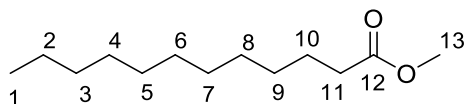
**FM:** C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> **MM:** 186,16 g/mol

**Rendimento:** 99%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,86 (t,  $J = 7,10$  Hz, 3H, H1); 1,25-1,29 (m, 12H, H2-H7); 1,60 (quint,  $J = 7,25$  Hz, 2H, H8); 2,29 (t,  $J = 7,55$  Hz, 2H, H9); 3,65 (s, 3H, H11).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,3; 22,9; 25,2; 29,4; 29,5; 29,6; 32,1; 34,3; 51,6; 174,6.

**Composto 8: dodecanoato de metila**



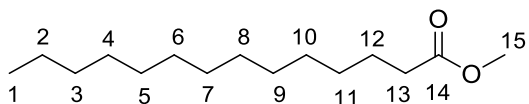
**FM:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2$  **MM:** 214,19 g/mol

**Rendimento:** 98%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,87 (t,  $J = 6,90$  Hz, 3H, H1); 1,25-1,30 (m, 16H, H2-H9); 1,61 (quint,  $J = 7,20$  Hz, 2H, H10); 2,29 (t,  $J = 7,50$  Hz, 2H, H11); 3,66 (s, 3H, H13).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,3; 22,9; 25,2; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 29,8; 32,1; 34,3; 51,6; 174,5.

**Composto 9: tetradecanoato de metila**



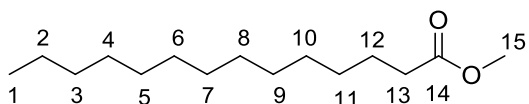
**FM:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2$  **MM:** 242,22 g/mol

**Rendimento:** 92%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,87 (t,  $J = 6,75$  Hz, 3H, H1); 1,24-1,28 (m, 20H, H2-H11); 1,61 (quint,  $J = 7,15$  Hz, 2H, H12); 2,29 (t,  $J = 7,55$  Hz, 2H, H13); 3,65 (s, 3H, H15).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,3; 22,9; 25,2; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 29,8; 29,9; 30,0; 32,1; 34,3; 51,6; 174,5.

**Composto 10: hexadecanoato de metila**



**FM:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2$  **MM:** 270,26 g/mol

**Rendimento:** 97%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,84 (t,  $J = 6,85$  Hz, 3H, H1); 1,21-1,26 (m, 24H, H2-H13); 1,58 (quint,  $J = 7,15$  Hz, 2H, H14); 2,26 (t,  $J = 7,65$  Hz, 2H, H15); 3,62 (s, 3H, H17).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,3; 22,9; 25,2; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 29,8; 29,9; 34,3; 51,6; 174,5.

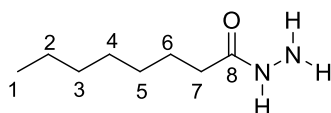
### Síntese das hidrazidas 11-15

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 1,4 mL de hidrazina (18,6 mmol) em 100 mL de metanol. Em seguida, com o auxílio de um funil de adição, foi adicionada lentamente uma solução metanólica dos ésteres metílicos **6-10** (6,2 mmol) à 0 °C.

A mistura permaneceu sob agitação por 24 horas à temperatura ambiente e foi acompanhada por CCD (eluente diclorometano/metanol 9,5: 0,5 v/v; revelador: iodo).

Após o término da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e procedeu-se a extração com diclorometano e água. A fase orgânica obtida foi seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada à pressão reduzida fornecendo os compostos **11-15** em rendimentos que variaram de 71-86%, todos como sólidos brancos.

#### Composto 11: octanohidrazida



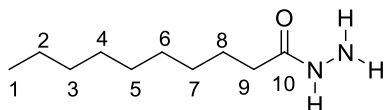
**FM:**  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$  - **MM:** 158,14 g/mol

**Rendimento:** 74% - **FF:** 84,5 a 85,6 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 0,90 (t,  $J = 6,95$  Hz, 3H, H1); 1,27-1,34 (m, 8H, H2-H5); 1,60 (quint,  $J = 6,95$  Hz, 2H, H6); 2,14 (t,  $J = 7,40$  Hz, 2H, H7).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 14,4; 23,7; 26,9; 30,1; 30,2; 32,9; 35,0; 175,4.

#### Composto 12: decanohidrazida

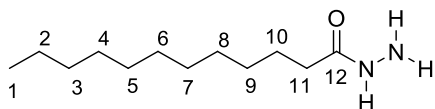


**FM:**  $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$  - **MM:** 186,17 g/mol

**Rendimento:** 71% - **FF:** 94,7 a 95,2 °C

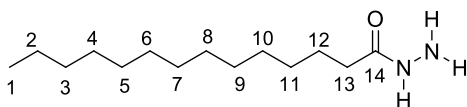
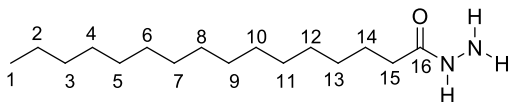
**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 0,90 (t,  $J = 6,90$  Hz, 3H, H1); 1,30-1,32 (m, 12H, H2-H7); 1,60 (quint,  $J = 7,25$  Hz, 2H, H8); 2,14 (t,  $J = 7,65$  Hz, 2H, H9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 14,4; 23,7; 26,9; 30,3; 30,4; 30,5; 30,6; 33,0; 35,0; 175,4.

**Composto 13: decanohidrazida****FM:** C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O - **MM:** 214,20 g/mol**Rendimento:** 73% - **FF:** 98,8 a 99,6 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 0,90 (t, *J* = 6,90 Hz, 3H, H1); 1,29-1,31 (m, 16H, H2-H9); 1,60 (quint, *J* = 7,15 Hz, 2H, H10); 2,14 (t, *J* = 7,35 Hz, 2H, H11).

**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 14,4; 23,7; 26,9; 30,3; 30,4; 30,5; 30,6; 30,7; 33,1; 35,0; 175,4.

**Composto 14: tetradecanohidrazida****FM:** C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O - **MM:** 242,24 g/mol**Rendimento:** 86% -**FF:** 106,0 a 107,8 °C**FF**<sub>literatura</sub>: 108,0 a 109,0 °C (AWASTHI, 2007)**Composto 15: hexadecanohidrazida****FM:** C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O - **MM:** 270,27 g/mol**Rendimento:** 77%**FF:** 108,0 a 108,5 °C**FF**<sub>literatura</sub>: 107 °C (AWASTHI, 2007)**Síntese dos ligantes 1,3,4-oxadiazol-2-tiona 16-20**

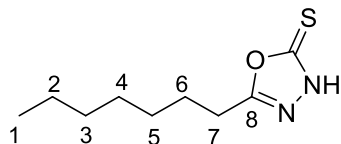
Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 3,0 mmol das hidrazidas **11-15** em 15 mL de etanol e adicionou-se 3,0 mmol de KOH previamente solubilizado em um pequeno volume de água destilada. Em seguida, adicionou-se 0,90 mL (15 mmol) de dissulfeto de carbono.

A mistura reacional foi mantida sob agitação e aquecimento por 24 h. O desenvolvimento das reações foi acompanhado por CCD (eluente diclorometano/metanol 9,0: 1,0 v/v; revelador: iodo e UV).

Após o término da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi dissolvido em um volume mínimo de água e acidificado com uma solução de HCl 1 mol/L até pH = 6.

A mistura foi deixada na geladeira por 48 h. O sólido formado foi filtrado e recristalizado em etanol, fornecendo os compostos **16-20**, todos como sólido branco (CHAVES *et al.*, 2014).

**Composto 16: 5-heptil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona**



**FM:** C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS

**MM:** 200,09 g/mol

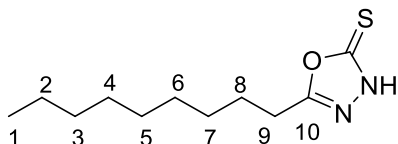
**Rendimento:** 58% - **FF:** 44,7 a 45,8 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,88 (t, *J* = 6,75 Hz, 3H, H1); 1,25-1,39 (m, 8H, H2-H5); 1,74 (quint, *J* = 7,40 Hz, 2H, H6); 2,69 (t, *J* = 7,50 Hz, 2H, H7); 11,49 (sl, 1H, NH).

**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,2 (C1); 22,7; 25,8; 25,9; 28,8; 28,9; 31,7 (C7); 165,1 (C8); 178,9 (C=S).

**IV** (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>): 3146 (N-H); 3119(N-H); 2924 (CH<sub>2</sub>); 2855 (C-H); 1621; 1506 (N-H); 1302 (C=S); 1169; 717 (C-H).

**Composto 17: 5-nonil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona**



**FM:** C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS

**MM:** 228,13 g/mol

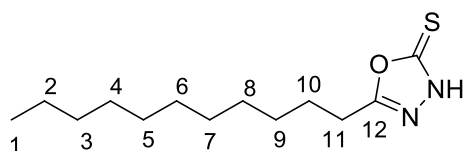
**Rendimento:** 60% - **FF:** 57,3 a 58,0 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,90 (t, *J* = 6,85 Hz, 3H, H1); 1,25-1,43 (m, 12H, H2-H7); 1,76 (quint, *J* = 7,55 Hz, 2H, H8); 2,71 (t, *J* = 7,60 Hz, 2H, H9); 11,04 (sl, 1H, NH).

**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,2 (C1); 22,9; 25,8; 25,9; 28,9; 29,2; 29,4; 29,5; 32,0 (C9); 165,1 (C10); 178,9 (C=S).

**IV** (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>): 3102 (N-H); 2915 (CH<sub>2</sub>); 2847 (C-H); 1621; 1509 (N-H); 1307 (C=S); 1176; 721 (C-H).



**Composto 18: 5-undecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione**FM: C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OS

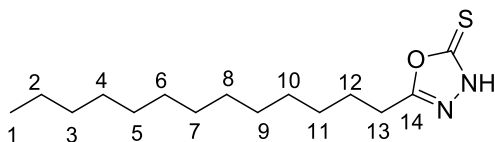
MM: 256,16 g/mol

Rendimento: 94% - FF: 62,9 a 64,5 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,87 (t, *J* = 6,80 Hz, 3H, H1); 1,25-1,39 (m, 16H, H2-H9); 1,73 (quint, *J* = 7,45 Hz, 2H, H10); 2,69 (t, *J* = 7,60 Hz, 2H, H11); 11,67 (sl, 1H, NH).

**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,3 (C1); 22,8; 25,7; 25,9; 28,9; 29,2; 29,4; 29,5; 29,7; 32,1 (C11); 165,1 (C12); 178,8 (C=S).

**IV** (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>): 3149 (N-H); 3111(N-H); 2917 (CH<sub>2</sub>); 2842 (C-H); 1623; 1511 (N-H); 1302 (C=S); 1176; 718 (C-H).

**Composto 19: 5-tridecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione**FM: C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>OS

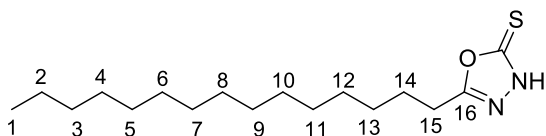
MM: 284,19 g/mol

Rendimento: 88% - FF: 71,7 a 72,5 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,87 (t, *J* = 6,90 Hz, 3H, H1); 1,25-1,38 (m, 20H, H2-H11); 1,73 (quint, *J* = 7,45 Hz, 2H, H12); 2,69 (t, *J* = 7,65 Hz, 2H, H13); 11,67 (sl, 1H, NH).

**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,3 (C1); 22,9; 25,7; 25,8; 28,9; 29,2; 29,5; 29,7; 29,8; 32,1 (C13); 165,1 (C14); 178,8 (C=S).

**IV** (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>): 3172(N-H); 2925 (CH<sub>2</sub>); 2852 (C-H); 1619; 1489 (N-H); 1385 (C=S); 1165; 718 (C-H).

**Composto 20: 5-pentadecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione**FM: C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>OS

MM: 312,22 g/mol

Rendimento: 86% - FF: 75,8 a 78,1 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,86 (t, *J* = 7,05 Hz, 3H, H1); 1,24-1,36 (m, 24H, H2-H13); 1,73 (quint, *J* = 7,45 Hz, 2H, H14); 2,69 (t, *J* = 7,60 Hz, 2H, H11); 11,94 (sl, 1H, NH).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,3 (C1); 22,8; 25,7; 25,9; 28,9; 29,2; 29,5; 29,7; 29,8; 32,1 (C15); 165,1 (C16); 178,8 (C=S).

**IV** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3193(N-H); 2923 ( $\text{CH}_2$ ); 2845 (C-H); 1614; 1483 (N-H); 1382 (C=S); 1167; 720 (C-H).

### **Síntese do complexo precursor ouro clorido(trifenilfosfino)ouro(I) ( $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ )**

Em solução de 2 mmol de trifenilfosfina (0,5244 g) em etanol (15 mL) foi adicionado lentamente 1 mmol do sal tetracloridoaurato(III) de potássio (0,377 g) previamente solubilizado em 15 mL de etanol (coloração amarela intensa).

A reação foi mantida sob agitação e temperatura ambiente por 24h e acompanhada por CCD (eluente: 6:4 acetato de etila/hexano e reveladores: UV e iodo).

Obteve-se o complexo como um precipitado branco em 93% de rendimento após ser filtrado e lavado com etanol (ROULET *et al.*, 1973).

**RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 33,17 (s, 1P)

**RMN de  $^{31}\text{P}$  (literatura)** (202,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 33,31 (s, 1P) - (DELLA SALA; KAY, 2015)

**FF (experimental):** 234,0 a 235,0 °C

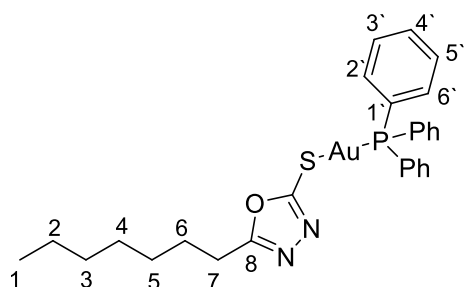
**FF (literatura):** 236,0 a 237,0 °C - (DELLA SALA; KAY, 2015)

### **Síntese dos complexos de ouro(I) derivados da 1,3,4-oxadiazol-2-tiona 21-30**

Em um balão de fundo redondo, 0,3 mmol dos ligantes **16-20** e 0,3 mmol de clorido(trifenilfosfino)ouro(I) ou clorido(trietilfosfino)ouro(I) foram dissolvidos em 4,0 mL de diclorometano.

A reação foi mantida sob agitação e na ausência de luz, à temperatura ambiente por 24 h e o consumo dos reagentes foi acompanhado por CCD (100% de diclorometano; revelador: aquecimento e UV). Após o término da reação, a purificação foi realizada através de placas preparativas (eluente: diclorometano) (CHAVES *et al.*, 2014).

Os complexos **21-30** foram obtidos em rendimentos que variaram de 53-94%.

**Composto 21: [(5-heptil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona)trifenilfosfinoouro(I)]****FM:** C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>AuN<sub>2</sub>OPS**MM:** 658,15 g/mol**Rendimento:** 76%**FF:** 82,4 a 84,0 °C - sólido branco

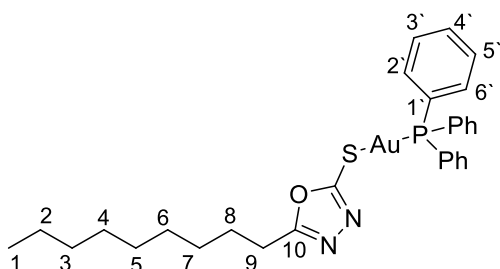
**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,86 (t, *J* = 7,10 Hz, 3H, H1); 1,21-1,37 (m, 8H, H2-H5); 1,72 (quint, *J* = 7,40 Hz, 2H, H6); 2,74 (t, *J* = 7,60 Hz, 2H, H7); 7,46-7,60 (m, 15H, H2' - H6').

**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,3 (C1); 22,8; 25,9; 26,7; 29,0; 29,2; 31,8 (C7); 129,2 (d, *J* = 58,80 Hz, C1'); 129,5 (d, *J* = 11,25 Hz, C3'; C5'); 132,1 (C4'); 134,5 (d, *J* = 13,8 Hz, C2'; C6'); 167,2 (C8); 169,3 (CS).

**RMN de <sup>31</sup>P** (202,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 37,71.

**EMAR** (ESI TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>AuN<sub>2</sub>OPS<sup>+</sup> 659,1555; encontrado 659,1563.

**IV** (KBr) *v* (cm<sup>-1</sup>): 3046 (C-H<sub>aromático</sub>); 2923 (CH<sub>2</sub>); 2846 (C-H); 1459 (C=N); 1138; 1098; 752; 681; 534; 507.

**Composto 22: [(5-nonil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona)trifenilfosfinoouro(I)]****FM:** C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>AuN<sub>2</sub>OPS**MM:** 686,18 g/mol**Rendimento:** 53%**FF:** 56,5 a 57,0 °C - sólido branco

**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,87 (t, *J* = 7,10 Hz, 3H, H1); 1,24-1,36 (m, 12H, H2-H7); 1,72 (quint, *J* = 7,40 Hz, 2H, H8); 2,74 (t, *J* = 7,60 Hz, 2H, H9); 7,46-7,60 (m, 15H, H2' - H6').

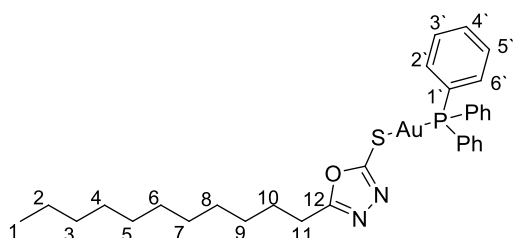
**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,3 (C1); 22,9; 25,9; 26,8; 29,2; 29,4; 29,5; 29,6; 32,1 (C9); 129,2 (d, *J* = 57,50 Hz, C1'); 129,5 (d, *J* = 11,25 Hz, C3'; C5'); 132,1 (d, *J* = 2,50 Hz, C4'); 134,5 (d, *J* = 13,75 Hz, C2'; C6'); 167,3 (C10); 168,9 (CS).

**RMN de <sup>31</sup>P** (202,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 37,70.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculada para  $C_{29}H_{35}AuN_2OPS^+$  687,1868; encontrado 687,1876.

**IV** (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3062 (C-H<sub>aromático</sub>); 2922 (CH<sub>2</sub>); 2846 (C-H); 1467 (C=N); 1136; 1097; 751; 690; 543; 504.

**Composto 23: [(5-undecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona)trifenilfosfinoouro(I)]**



**FM:**  $C_{31}H_{38}AuN_2OPS$

**MM:** 714,21 g/mol

**Rendimento:** 81%

**FF:** 62,5 a 63,0 °C - sólido branco

**RMN de  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,87 (t,  $J = 6,85$  Hz, 3H, H1); 1,24-1,36 (m, 16H, H2-H9); 1,71 (quint,  $J = 7,50$  Hz, 2H, H10); 2,73 (t,  $J = 7,60$  Hz, 2H, H11); 7,45-7,59 (m, 15H, H2'-H6').

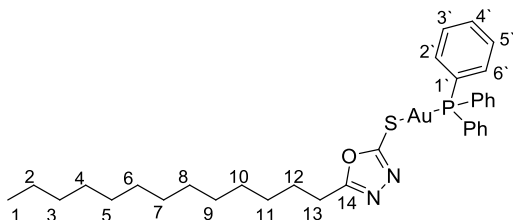
**RMN de  $^{13}C$**  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,3 (C1); 22,9; 25,8; 26,7; 29,2; 29,3; 29,5; 29,6; 29,8; 32,1 (C11); 129,1 (d,  $J = 58,80$  Hz, C1'); 129,5 (d,  $J = 11,25$  Hz, C3'; C5'); 132,1 (d,  $J = 2,50$  Hz, C4'); 134,5 (d,  $J = 13,75$  Hz, C2'; C6'); 167,1 (C12); 169,6 (CS).

**RMN de  $^{31}P$**  (202,4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 37,72.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculada para  $C_{31}H_{39}AuN_2OPS^+$  715,2181; encontrado 715,2186.

**IV** (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3054 (C-H<sub>aromático</sub>); 2923 (CH<sub>2</sub>); 2847 (C-H); 1457 (C=N); 1136; 1097; 750; 688; 536; 505.

**Composto 24: [(5-tridecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona)trifenilfosfinoouro(I)]**



**FM:**  $C_{33}H_{42}AuN_2OPS$

**MM:** 742,24 g/mol

**Rendimento:** 56%

**FF:** 60,0 a 61,0 °C - sólido branco

**RMN de  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,87 (t,  $J = 6,90$  Hz, 3H, H1); 1,24-1,37 (m, 20H, H2-H11); 1,72 (quint,  $J = 7,55$  Hz, 2H, H12); 2,73 (t,  $J = 7,70$  Hz, 2H, H13); 7,45-7,60 (m, 15H, H2'-H6').

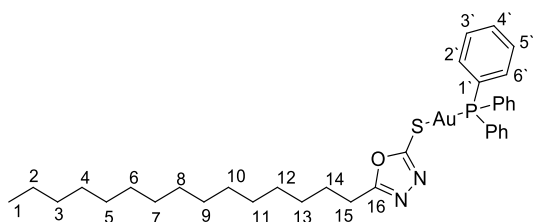
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,3 (C1); 22,9; 25,9; 26,8; 29,2; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 29,8; 32,1 (C13); 129,1 (d,  $J = 58,75$  Hz, C1'); 129,5 (d,  $J = 11,25$  Hz, C3'; C5'); 132,1 (C4'); 134,5 (d,  $J = 13,75$  Hz, C2'; C6'); 167,3 (C14); 168,7 (CS).

**RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 37,69.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{AuN}_2\text{OPS}^+$  743,2494; encontrado 743,2506.

**IV** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3059 (C-H<sub>aromático</sub>); 2922 ( $\text{CH}_2$ ); 2852 (C-H); 1461 (C=N); 1137; 1093; 755; 693; 542; 497.

**Composto 25: [(5-pentadecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona)trifenilfosfinoouro(I)]**



**FM:**  $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{AuN}_2\text{OPS}$

**MM:** 714,21 g/mol

**Rendimento:** 86%

**FF:** 62,0 a 63,8 °C - sólido branco

**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,87 (t,  $J = 6,80$  Hz, 3H, H1); 1,20-1,37 (m, 24H, H2-H13); 1,72 (quint,  $J = 7,50$  Hz, 2H, H14); 2,74 (t,  $J = 7,50$  Hz, 2H, H15); 7,46-7,60 (m, 15H, H2'-H6')

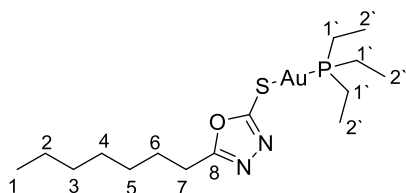
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,3 (C1); 22,9; 25,9; 26,8; 29,2; 29,4; 29,6; 29,7; 29,9; 32,1 (C15); 129,2 (d,  $J = 58,75$  Hz, C1'); 129,5 (d,  $J = 11,50$  Hz, C3'; C5'); 132,1 (C4'); 134,5 (d,  $J = 13,75$  Hz, C2'; C6'); 167,3 (C16); 168,7 (CS).

**RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 37,73.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{AuN}_2\text{OPS}^+$  771,2807; encontrado 771,2813.

**IV** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3060 (C-H<sub>aromático</sub>); 2929 ( $\text{CH}_2$ ); 2846 (C-H); 1467 (C=N); 1132; 1095; 749; 695; 542; 506.

**Composto 26: [(5-heptil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona)triethylfosfinoouro(I)]**



**FM:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{AuN}_2\text{OPS}$

**MM:** 514,15 g/mol

**Rendimento:** 84% - óleo amarelo

**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,83-0,86 (m, 3H, H1); 1,18-1,32 (m, 17H, H2-H5, H2'); 1,67-1,73 (m, 2H, H6); 1,84-1,91 (m, 6H, H1'); 2,68-2,72 (m, 2H, H7).

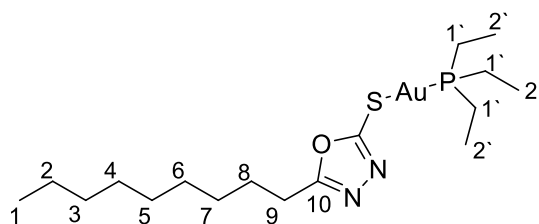
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,2 (C2'); 14,2 (C1); 18,1 (d,  $J = 33,75$  Hz, C1'); 22,7; 25,7; 26,6; 28,9; 29,1; 31,7 (C7); 167,1 (C8); 168,7 (CS).

**RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 36,55.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{AuN}_2\text{OPS}^+$  515,1555; encontrado 515,1570.

**IV** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2962 (C-H<sub>PEt3</sub>); 2933 (CH<sub>2</sub>); 2859 (C-H); 1454 (C=N); 1131; 1038; 775.

**Composto 27: [(5-nonil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona)trifenilfosfinoouro(I)]**



**FM:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{AuN}_2\text{OPS}$

**MM:** 542,18 g/mol

**Rendimento:** 82% - óleo amarelo

**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,87 (t,  $J = 7,15$  Hz, 3H, H1); 1,21-1,35 (m, 21H, H2-H7, H2'); 1,71 (quint,  $J = 7,55$  Hz, 2H, H8); 1,85-1,92 (m, 6H, H1'); 2,72 (t,  $J = 7,55$  Hz, 2H, H9).

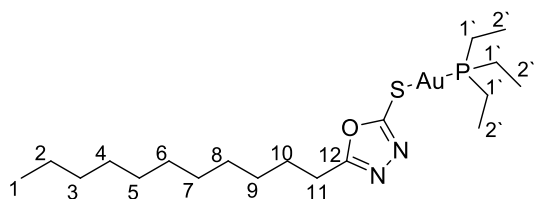
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,2 (C2'); 14,2 (C1); 18,1 (d,  $J = 33,75$  Hz, C1'); 22,7; 25,7; 26,6; 29,1; 29,2; 29,3; 29,5; 31,9 (C9); 167,0 (C10); 168,8 (CS).

**RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 36,60.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{AuN}_2\text{OPS}^+$  543,1868; encontrado 543,1875.

**IV** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2955 (C-H<sub>PEt3</sub>); 2920 (CH<sub>2</sub>); 2849 (C-H); 1448 (C=N); 1129; 1040; 774.

**Composto 28: [(5-undecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona)triethylfosfinoouro(I)]**



**FM:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{AuN}_2\text{OPS}$

**MM:** 570,21 g/mol

**Rendimento:** 82%

**FF:** 44,3-45,0 °C - sólido branco

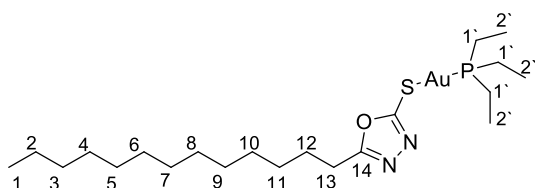
**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,87 (t,  $J = 6,85$  Hz, 3H, H1); 1,20-1,36 (m, 25H, H2-H9, H2'); 1,71 (quint,  $J = 7,45$  Hz, 2H, H10); 1,85-1,91 (m, 6H, H1'); 2,71 (t,  $J = 7,60$  Hz, 2H, H11).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,3 (C2'); 14,3 (C1); 18,2 (d,  $J = 33,75$  Hz, C1'); 22,9; 25,8; 26,7; 29,2; 29,4; 29,5; 29,6; 29,8; 32,1 (C11); 167,2 (C12); 168,9 (CS).

**RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 36,54.

**IV** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2954 (C- $\text{H}_{\text{PEt}_3}$ ); 2916 ( $\text{CH}_2$ ); 2842 (C-H); 1458 (C=N); 1129; 1040; 777.

**Composto 29: [(5-tridecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona)trietilfosfinoouro(I)]**



**FM:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{AuN}_2\text{OPS}$

**MM:** 598,24 g/mol

**Rendimento:** 94%

**FF:** 52,8-53,4  $^\circ\text{C}$  - sólido branco

**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,87 (t,  $J = 6,85$  Hz, 3H, H1); 1,20-1,36 (m, 29H, H2-H11, H2'); 1,71 (quint,  $J = 7,35$  Hz, 2H, H12); 1,85-1,92 (m, 6H, H1'); 2,72 (t,  $J = 7,50$  Hz, 2H, H13).

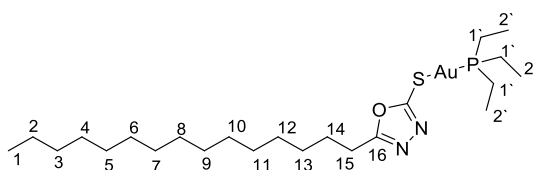
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,3 (C2'); 14,3 (C1); 18,2 (d,  $J = 35,00$  Hz, C1'); 22,9; 25,8; 26,7; 29,2; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 29,8; 29,9; 32,1 (C13); 167,2 (C14); 169,0 (CS).

**RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 36,46.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{43}\text{AuN}_2\text{OPS}^+$  599,2494; encontrado 599,2591.

**IV** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2960 (C- $\text{H}_{\text{PEt}_3}$ ); 2923 ( $\text{CH}_2$ ); 2853 (C-H); 1451 (C=N); 1128; 1044; 775.

**Composto 30: [(5-pentadecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona)trietilfosfinoouro(I)]**



**FM:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{AuN}_2\text{OPS}$

**MM:** 626,27 g/mol

**Rendimento:** 66%

**FF:** 62,7-64,0  $^\circ\text{C}$  - sólido branco

**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,87 (t,  $J = 6,85$  Hz, 3H, H1); 1,21-1,36 (m, 33H, H2-H13, H2'); 1,71 (quint,  $J = 7,55$  Hz, 2H, H14); 1,86-1,90 (m, 6H, H1'); 2,72 (t,  $J = 7,55$  Hz, 2H, H15).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,3 (C2'); 14,3 (C1); 18,2 (d,  $J = 35,00$  Hz, C1'); 22,9; 25,3; 26,7; 29,2; 29,4; 29,5; 29,6; 29,8; 29,9; 32,1 (C15); 167,1 (C16); 169,1 (CS).

**RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 36,57.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{AuN}_2\text{OPS}^+$  627,2807; encontrado 627,2807.

**IV** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2969 (C- $\text{H}_{\text{PEt}_3}$ ); 2923 ( $\text{CH}_2$ ); 2851 (C-H); 1457 (C=N); 1137; 1034; 776.

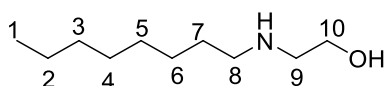
### Síntese dos aminoálcoois 36-40

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 100 mmol de monoetanolamina em 10,0 mL de etanol. Em seguida, 20,0 mmol dos haletos lipofílicos **36-40** foram adicionados lentamente por um período de 2 h sob agitação e aquecimento (70 °C). A reação foi mantida sob agitação e refluxo por 24 h e acompanhada por CCD (eluente diclorometano/metanol 9,0: 1,0 v/v; revelador: iodo).

Após o término da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e realizou-se extração com diclorometano e água. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

Os produtos **36** e **37** oleosos formados foram purificados por CCS (diclorometano/metanol) e os aminoálcoois **38-40** foram purificados através de recristalizações em hexano. Os rendimentos variaram de 35-68%.

#### Composto 36: 2-(octilamino)etanol



**FM:**  $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{NO}$  - **MM:** 173,18 g/mol

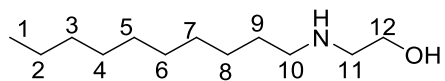
**Rendimento:** 35% - óleo amarelo

**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,85 (t,  $J = 6,95$  Hz, 3H, H1); 1,25-1,26 (m, 10H, H2-H6); 1,43-1,48 (m, 2H, H7); 2,58 (t,  $J = 7,25$  Hz, 2H, H8); 2,72 (t,  $J = 5,25$  Hz, 2H, H9); 2,74 (sl, 2H, OH e NH); 3,62 (t,  $J = 5,15$  Hz, 2H, H10).



**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,2 (C1); 22,8; 27,5; 29,4; 29,7; 30,2; 31,9; 49,8 (C8); 51,4 (C9); 60,9 (C10).

**Composto 37: 2-(decilamino)etanol**



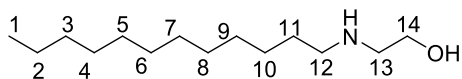
**FM:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{NO}$  - **MM:** 201,35 g/mol

**Rendimento:** 42% - óleo amarelo

**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,83-0,86 (m, 3H, H1); 1,19-1,25 (m, 14H, H2-H8); 1,44-1,48 (m, 2H, H9); 2,57-2,60 (m, 2H, H10); 2,71-2,74 (m, 2H, H11); 3,62 (t,  $J = 5,05$  Hz, 2H, H12).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,3 (C1); 22,8; 27,5; 29,5; 29,7; 29,8; 29,9; 32,1; 49,7 (C10); 51,4 (C11); 60,6 (C12).

**Composto 38: 2-(dodecilamino)etanol**



**FM:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{NO}$  **MM:** 229,24 g/mol

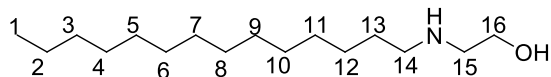
**Rendimento:** 68%

**FF:** 40,0 - 41,0 - sólido branco

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,85 (t,  $J = 6,99$  Hz, 3H, H1); 1,23 (m, 18H, H2-H10); 1,42-1,48 (m, 2H, H11); 2,58 (t,  $J = 7,17$  Hz, 2H, H12); 2,71-2,74 (m, 4H, H13, OH, NH); 3,62 (t,  $J = 5,07$  Hz, 2H, H14).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,3 (C1); 22,9; 27,5; 29,5; 29,7; 29,8; 30,3; 32,1; 49,8 (C12); 51,4 (C13); 60,9 (C14).

**Composto 39: 2-(tetradecilamino)etanol**



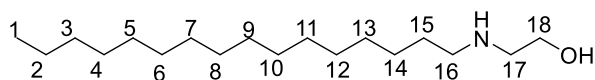
**FM:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{NO}$  **MM:** 257,27 g/mol

**Rendimento:** 40%

**FF:** 49,0 - 49,5 - sólido branco

**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,88 (t,  $J = 7,15$  Hz, 3H, H1); 1,25-1,28 (m, 22H, H2-H12); 1,47 (quint,  $J = 6,95$  Hz, 2H, H13); 2,60 (t,  $J = 7,35$  Hz, 2H, H14); 2,74-2,78 (m, 2H, H15); 3,63 (t,  $J = 5,25$  Hz, 2H, H16).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,3 (C1); 22,9; 27,5; 29,6; 29,8; 29,9; 30,4; 32,1; 49,7 (C14); 51,2 (C15); 61,1 (C16).

**Composto 40: 2-(hexadecilamino)etanol****FM:** C<sub>18</sub>H<sub>39</sub>NO - **MM:** 285,30 g/mol**Rendimento:** 50%**FF:** 47,5 - 48,5 - sólido branco

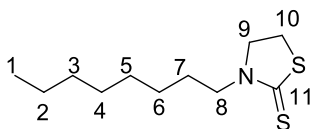
**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,87 (t, *J* = 7,10 Hz, 3H, H1); 1,25-1,29 (m, 26H, H2-H14); 1,48 (quint, *J* = 7,05 Hz, 2H, H13); 2,35 (sl, 2H, OH,NH); 2,60 (t, *J* = 7,35 Hz, 2H, H16); 2,74-2,77 (m, 2H, H17); 3,64 (t, *J* = 5,15 Hz, 2H, H18).

**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,3 (C1); 22,9; 27,5; 29,6; 29,7; 29,8; 29,9; 30,2; 32,1; 49,7 (C16); 51,3 (C17); 60,9 (C18).

**Síntese dos ligantes 1,3-tiazolidina-2-tiona 41-45**

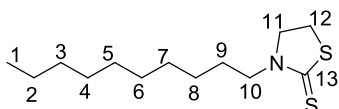
Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se 4,0 mmol dos aminoálcoois **36-40**, 20 mL de uma solução aquosa de NaOH a 1,0 mol/L e 24,0 mmol de dissulfeto de carbono. A mistura foi mantida agitação magnética a 70°C por 24 h.

Os ligantes foram obtidos em rendimentos de 42-87% após purificação por recristalização em etanol (**43-45**) ou por coluna cromatográfica (hexano/ diclorometano) (**41-42**).

**Composto 41: 3-octiltiazolidina-2-tiona****FM:** C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NS<sub>2</sub> - **MM:** 231,11 g/mol**Rendimento:** 35% - óleo amarelo

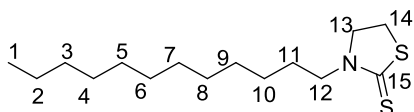
**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,85-0,87 (m, 3H, H1); 1,25-1,31 (m, 10H, H2-H6); 1,61-1,66 (m, 2H, H7); 3,26 (t, *J* = 8,10 Hz, 2H, H8); 3,73 (t, *J* = 7,95 Hz, 2H, H10); 4,06 (t, *J* = 7,85 Hz, 2H, H9).

**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,2 (C1); 22,8; 26,8; 26,9; 27,4; 29,3; 29,4; 31,9 (C10); 49,5 (C8); 56,8 (C9); 196,2 (C=S).

**Composto 42: 3-deciltiazolidina-2-tiona****FM:** C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>NS<sub>2</sub> - **MM:** 259,14 g/mol**Rendimento:** 42% - óleo amarelo

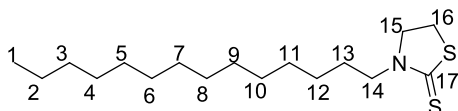
**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,87 (t, *J* = 7,10 Hz, 3H, H1); 1,25-1,32 (m, 14H, H2-H8); 1,62-1,68 (m, 2H, H9); 3,27 (t, *J* = 8,00 Hz, 2H, H12); 3,73-3,76 (m, 2H, H10); 4,06 (t, *J* = 7,75 Hz, 2H, H11).

**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,3 (C1); 22,9; 26,9; 27,5; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 32,0 (C12); 49,5 (C10); 56,8 (C11); 196,3 (C=S).

**Composto 43: 3-dodeciltiazolidina-2-tiona****FM:** C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>NS<sub>2</sub> - **MM:** 287,17 g/mol**Rendimento:** 68%**FF:** 40,0 - 41,2 °C - sólido branco

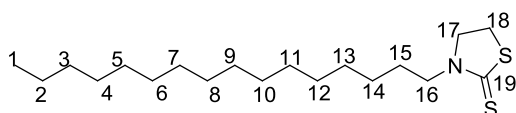
**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,88 (t, *J* = 7,10 Hz, 3H, H1); 1,25-1,33 (m, 18H, H2-H10); 1,62-1,68 (m, 2H, H11); 3,27 (t, *J* = 8,10 Hz, 2H, H14); 3,73-3,76 (m, 2H, H12); 4,06 (t, *J* = 8,10 Hz, 2H, H13).

**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,3 (C1); 22,9; 26,9; 27,5; 29,5; 29,6; 29,7; 29,8; 32,1 (C14); 49,6 (C12); 56,8 (C13); 196,4 (C=S).

**Composto 44: 3-tetradeciltiazolidina-2-tiona****FM:** C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>NS<sub>2</sub> - **MM:** 315,21 g/mol**Rendimento:** 40%**FF:** 47,3 - 48,7 °C - sólido branco

**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,86 (t, *J* = 6,96 Hz, 3H, H1); 1,24-1,31 (m, 22H, H2-H12); 1,61-1,66 (m, 2H, H13); 3,26 (t, *J* = 8,10 Hz, 2H, H16); 3,73 (t, *J* = 7,53 Hz, 2H, H14); 4,06 (t, *J* = 7,77 Hz, 2H, H15).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,3 (C1); 22,8; 26,9; 27,4; 29,5; 29,6; 29,7; 29,8; 32,1 (C16); 49,5 (C14); 56,8 (C15); 196,3 (C=S).

**Composto 45: 3-hexadeciltiazolidina-2-tiona****FM:** C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>NS<sub>2</sub> - **MM:** 343,24 g/mol**Rendimento:** 50%**FF:** 49,0 - 49,3 °C - sólido branco

**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,87 (t, *J* = 6,85 Hz, 3H, H1); 1,23-1,28 (m, 26H, H2-H14); 1,65 (quint, *J* = 7,50 Hz, 2H, H15); 3,26 (t, *J* = 8,05 Hz, 2H, H18); 3,74 (t, *J* = 7,60 Hz, 2H, H16); 4,06 (t, *J* = 7,75 Hz, 2H, H17).

**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,3 (C1); 22,8; 27,0; 29,5; 29,7; 29,8; 29,9; 32,1 (C18); 49,5 (C16); 56,8 (C17); 196,3 (C=S).

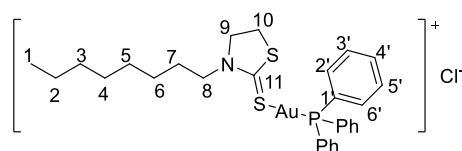
**Síntese dos complexos de ouro(I) derivados da 1,3-tiazolidina-2-tiona 46-55**

Em um balão de fundo redondo, 0,3 mmol dos ligantes **41-45** e 0,3 mmol de cloro(trifenilfosfina)ouro(I) ou cloro(trietilfosfina)ouro(I) foram dissolvidos em 4,0 mL de diclorometano.

A reação foi mantida sob agitação e na ausência de luz, à temperatura ambiente por 24 h e o consumo dos reagentes foi acompanhado por CCD (100% de diclorometano; revelador: aquecimento e UV).

Após o término da reação, a purificação foi realizada através de placas cromatográficas preparativas (eluente: diclorometano) (CHAVES *et al.*, 2014).

Os complexos **46-55** foram obtidos em rendimentos que variaram de 22-78%.

**Composto 46: cloreto de [3-octiltiazolidina-2-tiona-trifenilfosfino-ouro(I)]****FM:** C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>AuClNPS<sub>2</sub> **MM:** 725,14 g/mol**Rendimento:** 40%**FF:** 237,6 - 239,0 °C - sólido branco

**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,85 – 0,88 (m, 3H, H1); 1,23-1,32 (m, 10H, H2-H6); 1,65 (quint, *J* = 7,45 Hz, 2H, H7); 3,26 (t, *J* = 7,75 Hz, 2H, H10); 3,74 (t, *J* = 7,60 Hz, 2H, H8); 4,07 (t, *J* = 7,77 Hz, 2H, H9), 7,44 – 7,55 (m, 15H, H2'-H6').

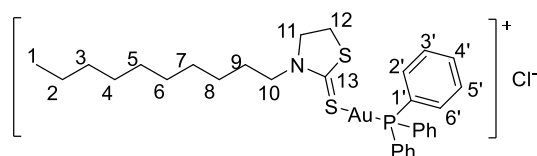
**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,3 (C1); 22,8; 26,9; 27,5; 29,3; 29,4; 31,9 (C10); 49,5 (C8); 56,9 (C9); 128,9 (d, *J* = 61,25 Hz, C1'), 129,4 (d, *J* = 12,50 Hz, C3'; C5'); 132,2 (d, *J* = 2,5 Hz, C4'); 134,3 (d, *J* = 13,75 Hz, C2'; C6'); 196,3 (C=S).

**RMN de <sup>31</sup>P** (202,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 33,17.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculada para  $C_{29}H_{36}AuNPS_2^+$  690,1687; encontrada: 690,1692.

**IV** (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3052 (C-H<sub>aromático</sub>); 2925 (CH<sub>2</sub>); 2850 (C-H); 1293 (CS); 1228 (CN); 1098; 748; 691; 544; 503.

**Composto 47: cloreto de [3-deciltiazolidina-2-tiona-trifenilfosfino-ouro(I)]**



**FM:**  $C_{31}H_{40}AuClNPS_2$

**MM:** 753,17 g/mol

**Rendimento:** 41%

**FF:** 234,9 - 235,2 °C - sólido branco

**RMN de  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,87 (t,  $J = 7,05$  Hz, 3H, H1); 1,25-1,32 (m, 14H, H2-H6); 1,62 – 1,67 (m, 2H, H12); 3,27 (t,  $J = 8,10$  Hz, 2H, H10); 3,75 (t,  $J = 7,65$  Hz, 2H, H11); 4,07 (t,  $J = 8,00$  Hz, 2H, H11), 7,44 – 7,55 (m, 15H, H2'-H6').

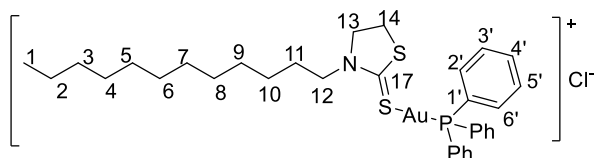
**RMN de  $^{13}C$**  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,3 (C1); 22,9; 26,9; 27,5; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 32,0 (C12); 49,6 (C10); 56,9 (C11); 128,9 (d,  $J = 61,25$  Hz, C1'), 129,4 (d,  $J = 12,50$  Hz, C3'; C5'); 132,2 (d,  $J = 2,5$  Hz, C4'); 134,3 (d,  $J = 13,75$  Hz, C2'; C6'); 196,3 (C=S).

**RMN de  $^{31}P$**  (202,4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 33,17.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculada para  $C_{31}H_{40}AuNPS_2^+$  718,2000; encontrada: 718,2016.

**IV** (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3059 (C-H<sub>aromático</sub>); 2923 (CH<sub>2</sub>); 2855 (C-H); 1296 (CS); 1227 (CN); 1098; 748; 687; 543; 502.

**Composto 48: cloreto de [3-dodeciltiazolidina-2-tiona-trifenilfosfino-ouro(I)]**



**FM:**  $C_{33}H_{44}AuClNPS_2$

**MM:** 781,20 g/mol

**Rendimento:** 50%

**FF:** 227,3 - 228,0 °C - sólido branco

**RMN de  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,88 (t,  $J = 7,10$  Hz, 3H, H1); 1,25-1,32 (m, 18H, H2-H10); 1,65 (quint,  $J = 7,60$  Hz, 2H, H11); 3,27 (t,  $J = 8,00$  Hz, 2H, H14); 3,73 - 3,76 (m, 2H, H12); 4,07 (t,  $J = 8,05$  Hz, 2H, H13), 7,45 – 7,55 (m, 15H, H2'-H6').

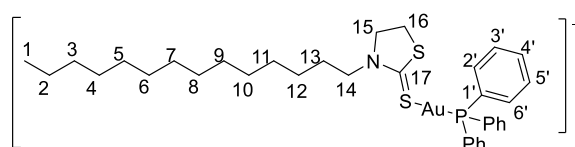
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,1 (C1); 22,7; 26,8; 27,3; 29,4; 29,5; 29,6; 31,9 (C14); 49,4 (C12); 56,7 (C13); 128,7 (d,  $J = 61,25$  Hz, C1'), 129,3 (d,  $J = 12,50$  Hz, C3'; C5'); 132,0; 134,2 (d,  $J = 13,75$  Hz, C2'; C6'); 196,2 (C=S).

**RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 33,18.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{AuNPS}_2^+$  746,2313; encontrada: 746,2331.

**IV** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3051 (C-H<sub>aromático</sub>); 2915 ( $\text{CH}_2$ ); 2847 (C-H); 1295 (CS); 1220 (CN); 1105; 748; 688; 550; 497.

**Composto 49: cloreto de [3-tetradeciltiazolidina-2-tiona-trifenilfosfino-ouro(I)]**



**FM:**  $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{AuClNPS}_2$

**MM:** 809,23 g/mol

**Rendimento:** 61%

**FF:** 192,1 - 193,7 °C - sólido branco

**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,88 (t,  $J = 7,10$  Hz, 3H, H1); 1,21-1,33 (m, 22H, H2-H12); 1,66 (quint,  $J = 7,55$  Hz, 2H, H13); 3,27 (t,  $J = 8,05$  Hz, 2H, H16); 3,75 (t,  $J = 7,55$  Hz, 2H, H14); 4,06 (t,  $J = 7,80$  Hz, 2H, H15), 7,46 - 7,55 (m, 15H, H2' - H6').

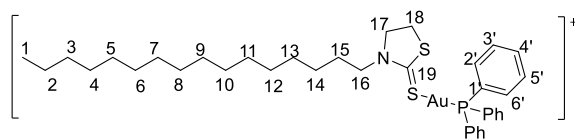
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,4 (C1); 22,9; 29,5; 29,6; 29,7; 29,8; 29,9; 32,1 (C16); 49,6 (C14); 56,8 (C15); 128,9 (d,  $J = 61,25$  Hz, C1'), 129,5 (d,  $J = 12,50$  Hz, C3'; C5'); 132,2; 134,4 (d,  $J = 13,75$  Hz, C2'; C6'); 196,4 (C=S).

**RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 33,19.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{AuNPS}_2^+$  774,2626; encontrada: 774,2646.

**IV** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3053 (C-H<sub>aromático</sub>); 2916 ( $\text{CH}_2$ ); 2851 (C-H); 1275 (CS); 1235 (CN); 1095; 747; 697; 540; 507.

**Composto 50: cloreto de [3-hexadeciltiazolidina-2-tiona-trifenilfosfino-ouro(I)]**



**FM:**  $\text{C}_{37}\text{H}_{52}\text{AuClNPS}_2$

**MM:** 837,26 g/mol

**Rendimento:** 29%

**FF:** 162,8 - 163,1 °C - sólido branco

**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,87 (t,  $J = 6,85$  Hz, 3H, H1); 1,21-1,32 (m, 26H, H2-H14); 1,62-1,66 (m, 2H, H15); 3,27 (t,  $J = 8,00$  Hz, 2H, H18); 3,73-3,76 (m, 2H, H16); 4,06 (t,  $J = 7,75$  Hz, 2H, H17), 7,44-7,55 (m, 15H, H2'-H6').

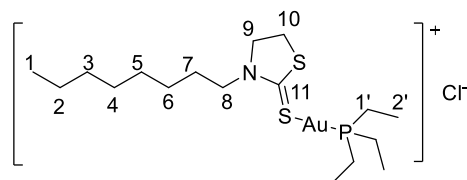
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14,3 (C1); 22,9; 26,9; 27,5; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 29,8; 29,9; 32,1 (C18); 49,5 (C16); 56,8 (C17); 128,9 (d,  $J = 61,25$  Hz, C1'), 129,4 (d,  $J = 12,50$  Hz, C3'; C5'); 132,2 (d,  $J = 3,75$  Hz, C4'); 134,3 (d,  $J = 13,75$  Hz, C2'; C6'); 196,4 (C=3).

**RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 33,17.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{37}\text{H}_{52}\text{AuNPS}_2^+$  802,2939; encontrada: 802,2952.

**IV** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3059 (C-H<sub>aromático</sub>); 2928 ( $\text{CH}_2$ ); 2847 (C-H); 1293 (CS); 1220 (CN); 1130; 747; 690; 551; 501.

**Composto 51: cloreto de [3-octiltiazolidina-2-tiona-trietilfosfino-ouro(I)]**



**FM:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{AuClNPS}_2$

**MM:** 581,14 g/mol

**Rendimento:** 22% - óleo amarelo

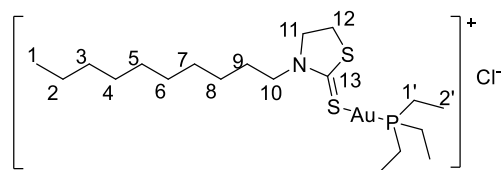
**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,86 (t,  $J = 7,10$  Hz, 3H, H1); 1,15-1,22 (m, 9H, H2'); 1,23-1,32 (m, 10H, H2-H6); 1,64 (quint,  $J = 7,45$  Hz, 2H, H7); 1,80-1,87 (m, 6H, H1'); 3,27 (t,  $J = 8,05$  Hz, 2H, H10); 3,72-3,75 (m, 2H, H8); 4,06 (t,  $J = 7,75$  Hz, 2H, H9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,2 (C2'); 14,2 (C1); 18,3 (d,  $J = 36,25$  Hz, C1'); 22,8; 26,9; 27,5; 29,3; 29,4; 31,9 (C10); 49,5 (C8); 56,8 (C9); 196,3 (CS).

**RMN de  $^{31}\text{P}$**  (202,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 31,53.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{AuNPS}_2^+$  546,1687; encontrada: 546,1703.

**IV** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2963 (C-H<sub>PEt3</sub>); 2925 ( $\text{CH}_2$ ); 2851 (C-H); 1219 (CN); 1047.

**Composto 52: cloreto de [3-deciltiazolidina-2-tiona-trietilfosfino-ouro(I)]****FM:** C<sub>19</sub>H<sub>40</sub>AuCINPS<sub>2</sub>**MM:** 610,17 g/mol**Rendimento:** 78% - óleo amarelo

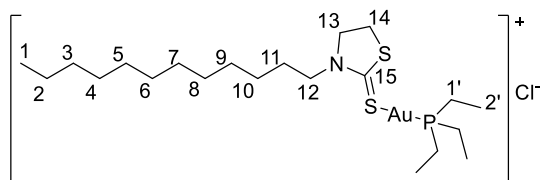
**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,83 (t, *J* = 7,10 Hz, 3H, H1); 1,12-1,28 (m, 23H, H2-H8 e H2'); 1,61 (quint, *J* = 7,50 Hz, 2H, H9); 1,79-1,85 (m, 6H, H1'); 3,25 (t, *J* = 8,10 Hz, 2H, H12); 3,70 (t, *J* = 7,60 Hz, 2H, H10); 4,05 (t, *J* = 7,75 Hz, 2H, H11).

**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9,1 (C2'); 14,2 (C1); 18,2 (d, *J* = 36,25 Hz, C1'); 22,7; 26,8; 27,4; 29,3; 29,5; 29,6; 31,9 (C12); 49,4 (C10); 56,8 (C11); 196,1 (CS).

**RMN de <sup>31</sup>P** (202,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 31,67.

**EMAR** (ESI TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>19</sub>H<sub>40</sub>AuNPS<sub>2</sub><sup>+</sup> 574,2000; encontrada: 574,2019.

**IV** (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>): 2919 (C-H<sub>PEt3</sub> e CH<sub>2</sub>); 2854 (C-H); 1224 (CN); 1037.

**Composto 53: cloreto de [3-dodeciltiazolidina-2-tiona-trietilfosfino-ouro(I)]****FM:** C<sub>21</sub>H<sub>44</sub>AuCINPS<sub>2</sub>**MM:** 637,20 g/mol**Rendimento:** 36%**FF:** 34,0 - 34,9°C - sólido branco

**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,85 (t, *J* = 6,15 Hz, 3H, H1); 1,16-1,23 (m, 27H, H2-H10 e H2'); 1,62-1,65 (m, 2H, H11); 1,80-1,87 (m, 6H, H1'); 3,27 (t, *J* = 8,65 Hz, 2H, H14); 3,73 (t, *J* = 7,15 Hz, 2H, H12); 4,06 (t, *J* = 7,30 Hz, 2H, H13).

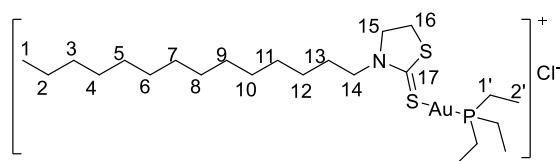
**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9,2 (C2'); 14,3 (C1); 18,2 (d, *J* = 36,25 Hz, C1'); 22,8; 26,9; 27,5; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 29,8; 32,1 (C14); 49,5 (C12); 56,8 (C13); 196,2 (CS).

**RMN de <sup>31</sup>P** (202,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 31,54.

**EMAR** (ESI TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>21</sub>H<sub>44</sub>AuNPS<sub>2</sub><sup>+</sup> 602,2313; encontrada: 602,2327.

**IV** (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>): 2962 (C-H<sub>PEt3</sub>); 2917 (CH<sub>2</sub>); 2850 (C-H); 1226 (CN); 1131.



**Composto 54: cloreto de [3-tetradeciltiazolidina-2-tiona-trietilfosfino-ouro(I)]****FM:** C<sub>23</sub>H<sub>48</sub>AuCINPS<sub>2</sub>**MM:** 665,23 g/mol**Rendimento:** 32%**FF:** 43,5 - 44,0°C - sólido branco

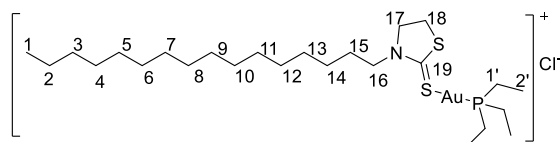
**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,87 (t, *J* = 7,10 Hz, 3H, H1); 1,16-1,32 (m, 31H, H2-H12 e H2'); 1,63-1,68 (m, 2H, H13); 1,80-1,87 (m, 6H, H1'); 3,27 (t, *J* = 8,05 Hz, 2H, H16); 3,74 (t, *J* = 7,60 Hz, 2H, H14); 4,06 (t, *J* = 7,70 Hz, 2H, H15).

**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9,2 (C2'); 14,3 (C1); 18,3 (d, *J* = 36,25 Hz, C1'); 22,9; 26,9; 27,5; 29,5; 29,7; 29,8; 29,9; 32,1 (C16); 49,6 (C14); 56,9 (C15); 196,3 (CS).

**RMN de <sup>31</sup>P** (202,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 31,48.

**EMAR** (ESI TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>23</sub>H<sub>48</sub>AuNPS<sub>2</sub><sup>+</sup> 630,2626; encontrada: 630,2645.

**IV** (KBr) *v* (cm<sup>-1</sup>): 2959 (C-H<sub>PEt3</sub>); 2921 (CH<sub>2</sub>); 2851 (C-H); 1230 (CN); 1047.

**Composto 55: cloreto de [3-hexadeciltiazolidina-2-tiona-trietilfosfino-ouro(I)]****FM:** C<sub>25</sub>H<sub>52</sub>AuCINPS<sub>2</sub>**MM:** 693,26 g/mol**Rendimento:** 31%**FF:** 54,9 - 55,1°C - sólido branco

**RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,85 (t, *J* = 6,85 Hz, 3H, H1); 1,14-1,29 (m, 35H, H2-H14 e H2'); 1,63 (quint, *J* = 7,55 Hz, 2H, H15); 1,80-1,86 (m, 6H, H1'); 3,26 (t, *J* = 8,05 Hz, 2H, H18); 3,72 (t, *J* = 7,55 Hz, 2H, H16); 4,06 (t, *J* = 8,05 Hz, 2H, H17).

**RMN de <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9,2 (C2'); 14,3 (C1); 18,2 (d, *J* = 36,25 Hz, C1'); 22,8; 26,9; 27,4; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 29,8; 32,1 (C18); 49,5 (C16); 56,8 (C17); 196,2 (CS).

**RMN de <sup>31</sup>P** (202,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 31,57.

**IV** (KBr) *v* (cm<sup>-1</sup>): 2969 (C-H<sub>PEt3</sub>); 2920 (CH<sub>2</sub>); 2847 (C-H); 1223 (CN); 1044.

### 1.6.3 Avaliação citotóxica e determinação da IC<sub>50</sub>

Os experimentos foram executados no laboratório de cultura celular no ICE/UFJF pela própria autora sob coordenação da Profa. Dra. Heveline Silva.

Para a determinação da concentração inibitória de 50% da viabilidade celular (IC<sub>50</sub>), foram utilizadas as linhagens B16-F10, melanoma murino; CT26, carcinoma de cólon murino; BHK-21, célula normal de rim de hamster.

As células foram distribuídas em meio de cultura RPMI 1640, suplementado com soro fetal bovino (FBS) 10% v/v, em densidades que variaram conforme a linhagem celular entre  $0,5 \times 10^3$  e  $2 \times 10^3$  células/poço/100  $\mu$ L numa placa com 96 poços e foram devidamente incubadas a 37 °C em atmosfera umedecida a 5% de CO<sub>2</sub> por 24 horas para ideal aderência.

Nos poços da placa contendo as células já aderidas, foram distribuídos 100  $\mu$ L de concentrações decrescentes (100 a 1,0  $\mu$ M) da substância a ser testada, em quadruplicatas. Para controle negativo foi utilizado 100  $\mu$ L de meio de cultura suplementado com 10% de FBS.

Após a exposição das células por 72h aos compostos de investigação, as células foram incubadas com MTT (5,0  $\mu$ g/10  $\mu$ L/poço) durante 4 horas. A seguir, todo o líquido sobrenadante foi removido por aspiração e foram adicionados 100  $\mu$ L de DMSO/poço, sendo a viabilidade celular (proporcional à concentração dos sais de formazan - produto da redução mitocondrial do MTT nas células viáveis) determinada pela medida de absorvância a 492 nm num espectrofotômetro de microplacas.

Os dados obtidos através dos ensaios citotóxicos foram normalizados considerando-se a viabilidade celular do controle negativo como 100%. As IC<sub>50</sub> foram calculadas usando regressão não linear sobre os valores de concentração em escala logarítmica *versus* a porcentagem de viabilidade celular em cada concentração. Para tal foi utilizado o programa GraphPadPrism.

### 1.6.4 Avaliação antibacteriana e determinação da CIM

Os experimentos foram executados no laboratório de microbiologia no ICB/UFJF pela própria autora sob coordenação do Prof. Dr. Cláudio Gallupo Diniz.

A atividade antibacteriana dos ligantes e complexos de ouro(I) foi avaliada sobre as cepas das bactérias *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (ATCC - American Type Culture Collection), *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 11229, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Para tal avaliação, foi realizado o ensaio de susceptibilidade em microdiluição em caldo, usando o método descrito pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2002), com modificações (FEUN *et al.*, 2002).

As cepas de bactérias foram cultivadas a 37 °C por 24 horas em ágar nutritivo. Foi utilizada solução estoque (em DMSO) das amostras na concentração de 2,00 mg/mL. Foram transferidos 38,0 µL da solução estoque para microplacas de 96 poços e realizou-se diluição seriada para obtenção das soluções diluídas nas concentrações de 256,00 a 0,03 µg/mL. Em cada poço, foi adicionado 232,0 µL de caldo Mueller-Hinton e 30,0 µL do inóculo diluído em solução salina 0,9% ( $10^8$  UFC/mL, de acordo com a escala turbidimétrica padrão de 0,5 McFarland). Posteriormente, as placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas.

Como controles, foram utilizados caldo Mueller-Hinton e bactéria; caldo Mueller-Hinton e amostra; e como controle positivo, Cloranfenicol nas concentrações de 256,00 a 2,00 µg/mL.

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi calculada como a menor concentração que impediu o crescimento visível da cepa testada. Todos os testes foram realizados em duplicata (NCCLS, 2002).

Para determinar as concentrações bactericidas/bacteriostáticas foram transferidas, com o auxílio de um swab estéril para uma placa de Petri contendo meio ágar nutritivo, alíquotas das diluições selecionadas após a determinação do CIM (concentração inibitória mínima) através do método de diluição em caldo.

Foram selecionadas diluições abaixo do CIM, a concentração relativa à CIM e diluições superiores ao CIM. A placa de Petri foi previamente demarcada de acordo com as posições das diluições das soluções desejadas e a mesma foi incubada em estufa sob condições aeróbicas a 37°C por 24 h.

A classificação de concentração bactericida mínima foi feita a partir da menor concentração de solução do composto em análise que não permitiu o desenvolvimento dos microrganismos. Os compostos classificados como bacteriostáticos foram aqueles cujo crescimento bacteriano foi observado em todas as concentrações.

## 1.7 Conclusões

A primeira parte dessa tese de doutorado abordou a síntese de ligantes lipofílicos contendo núcleos heterociclo (1,3,4-oxadiazol-2-tiona e 1,3-tiazolidina-2-tiona) e seus respectivos complexos de ouro(I) com fosfinas terciárias.

Foram sintetizados vinte complexos de ouro(I) lipofílicos inéditos: **21-30** (constituídos pela unidade 1,3,4-oxadiazol-2-tiona) em bons rendimentos (53-94%) e **46-55** (constituídos pela unidade 1,3-tiazolidina-2-tiona) em rendimentos que variaram de 22% a 78%.

Todos os complexos foram purificados através de placa preparativa e caracterizados por espectroscopia no infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , faixa de fusão para aqueles que se apresentaram como sólidos e espectrometria de massas em alta resolução.

Os ligantes (**16-20** e **41-45**) e complexos (**21-30** e **46-55**) foram avaliados *in vitro* em linhagens celulares tumorais (CT26WT e B16F10) e normais (BHK21). Os resultados citotóxicos indicaram que os complexos de ouro(I) exibiram acentuada atividade com baixos valores de  $\text{IC}_{50}$  quando comparados com os valores dos ligantes orgânicos isoladamente e do padrão de cisplatina.

A importância da presença dos ligantes lipofílicos foi analisada através da comparação dos resultados obtidos para os precursores cloro(trifenilfosfina)ouro(I) e cloro(trietilfosfina)ouro(I).

A atividade antibacteriana *in vitro* dos ligantes (**16-20** e **41-45**) e complexos (**21-30** e **46-55**) foi avaliada contra bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*) e Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*).

Dentre os resultados antibacterianos, destacam-se aqueles obtidos frente a bactérias Gram-positivas *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*. Todos os complexos apresentaram-se mais ativos que os respectivos ligantes e o padrão cloranfenicol.

Para os complexos **21-25** e **46-50** (contendo uma subunidade trifetilfosfina) foi possível perceber uma melhora na resposta biológica com o aumento da cadeia lipofílica frente as bactérias do gênero *Staphylococcus*.

Os bons resultados antibacterianos contra *Staphylococcus aureus* possibilitam futura realização de testes contra cepas metilino resistentes chamadas MRSA

(*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas para graves infecções bacterianas.

Portanto, o trabalho realizado na síntese e avaliação biológica de novos complexos de ouro(I) lipofílicos permitiu a continuidade dos estudos de nosso grupo de pesquisa sobre a relação entre estrutura química e atividade biológica (antitumoral e antibacteriana) dessa classe de compostos.

## 2 SÍNTESE DE ÉSTERES ATIVOS E N-ACILCARBAMATOS VIA CARBONILAÇÃO POR CATÁLISE DE PALÁDIO

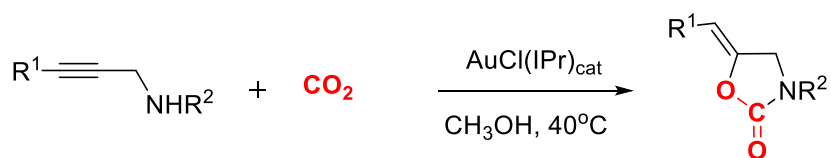
### 2.1 Antecedentes e justificativa

O segundo capítulo dessa tese reporta o trabalho realizado na prestigiada Universidade de Aarhus localizada em Aarhus, Dinamarca. O estágio no exterior ocorreu por um período de 12 meses sob orientação do professor Dr. Troels Skrydstrup no Centro de Ativação de Dióxido de Carbono (CADIAC).

O objetivo inicial do trabalho foi estudar o emprego de complexos de ouro(I) como catalisadores no desenvolvimento de metodologias de síntese orgânica por catálise metálica.

Originalmente, o projeto proposto foi inspirado no artigo de Hase e colaboradores (HASE; KAYAKI; IKARIYA, 2013) que empregaram complexos de ouro(I) como catalisadores para ciclização carboxilativa de propargilaminas com dióxido de carbono para fornecer produtos (Z)-5-alkilideno-1,3-oxazolidin-2-ones em condições reacionais brandas (esquema 7).

Esquema 7 - Ciclização carboxilativa de propargilaminas com dióxido de carbono catalisada por complexos de ouro(I) realizados por Hase e colaboradores (HASE; KAYAKI; IKARIYA, 2013)

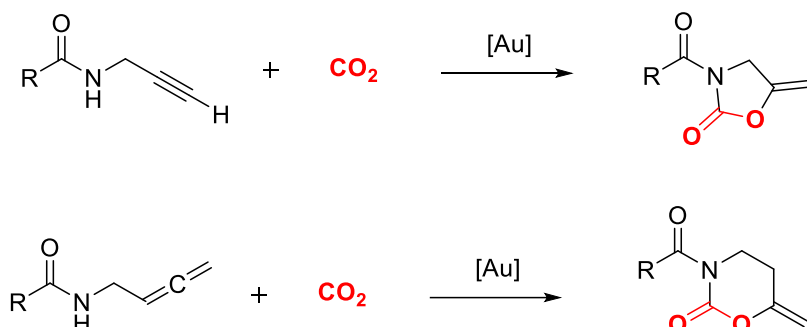


(IPr: 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazol-2-ilideno)

Fonte: adaptado de (HASE; KAYAKI; IKARIYA, 2013)

A nossa proposta inicial foi realizar ciclização carboxilativa a partir de diferentes substratos (amidas propargílicas e alenilamidas) e dióxido de carbono (esquema 8).

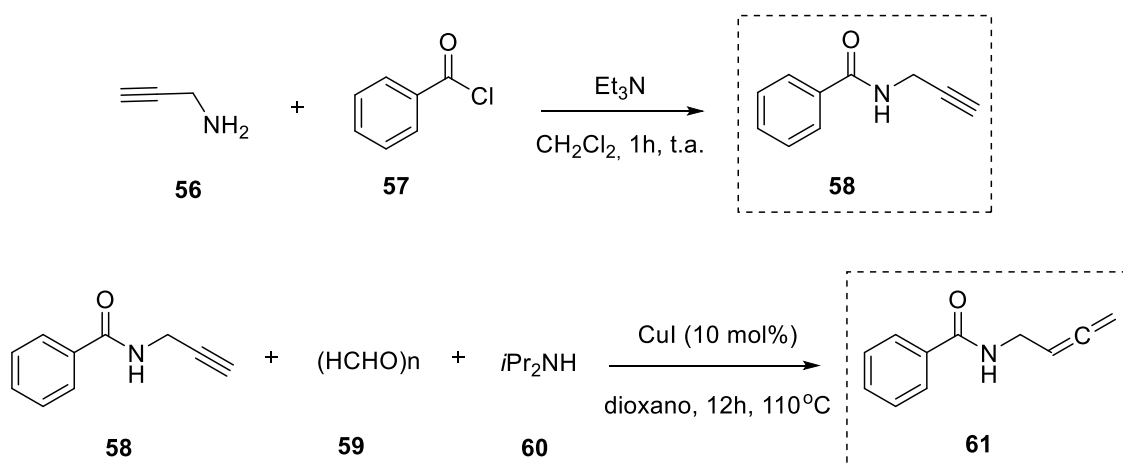
Esquema 8 - Projeto de trabalho proposto inicialmente referente a ciclização carboxilativa entre amidas propargílicas ou alenilamidas com CO<sub>2</sub>.



Fonte: a própria autora do trabalho.

Inicialmente, procedeu-se a síntese dos materiais de partida **58** (*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida) e **61** (*N*-(buta-2,3-dien-1-il)benzamida), de acordo com metodologias previamente descritas na literatura (WIPF; AOYAMA; BENEDUM, 2004; LUO; MA, 2013) em 86 e 55% de rendimento respectivamente (esquema 9)

Esquema 9 - Síntese dos materiais de partida **58** (*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida) e **61** (*N*-(buta-2,3-dien-1-il)benzamida)



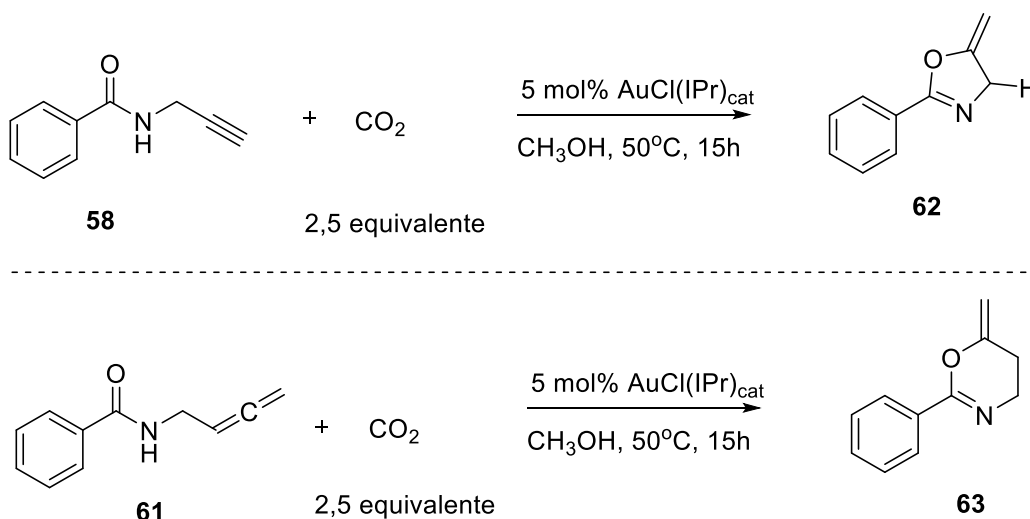
Fonte: a própria autora do trabalho.

Após a obtenção dos precursores **58** e **61**, foi realizada a tentativa de ciclização carboxilativa empregando-se 5,0 mol% do catalisador de ouro(I) AuCl(IPr) (cloro[1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]ouro(I)), 2,5 equivalentes de CO<sub>2</sub> (metodologia *ex situ*) em metanol. As reações permaneceram sob agitação a 40°C por 15h (esquema 10).

Após purificação, foi realizada análise dos espectros de RMN dos produtos **62** e **63** formados na reação e observou-se que não havia ocorrido a inserção de CO<sub>2</sub> para ocorrência da ciclização carboxilativa.

Como já havia sido reportado na literatura, os compostos **62** e **63** foram provenientes da reação de ciclização intramolecular catalisada por ouro(I) (HASHMI *et al.*, 2011; GUPTA *et al.*, 2013).

Esquema 10 - Resultados obtidos na reação de ciclização intramolecular obtida para os compostos **58** e **61**



Fonte: a própria autora do trabalho.

Visto que tratava-se de compostos e reações já conhecidas, não será abordada uma discussão mais profunda dos resultados obtidos na ciclização intramolecular dos precursores **58** e **61**.

Após várias tentativas infrutíferas empregando catálise por complexos de ouro(I) e devido ao curto período de estágio no exterior, optou-se em alterar o foco do projeto a ser desenvolvido para carbonilação e alterou-se para paládio o metal empregado na catálise.



A mudança na escolha do catalisador metálico para paládio garantiu uma maior experiência no desenvolvimento de metodologias por catálise metálica, especificamente seu uso em reações de carbonilação. A inserção de CO foi realizada por metodologia *ex situ* inovadora desenvolvida pelo grupo de Skrydstrup e será abordada detalhadamente nas próximas seções.

## 2.2 Introdução

### 2.2.1 Importância do paládio para síntese orgânica

O desenvolvimento de metodologias de catálise por metais de transição tem atraído considerável atenção na área acadêmica e industrial. O emprego de paládio merece especial destaque devido a diversidade de transformações que esse metal é capaz de promover. Além disso, as metodologias que utilizam paládio como catalisador são mais brandas e, portanto, mais seletivas, possibilitando uma maior tolerância a presença de diversos grupos funcionais, além de fornecer metodologias inovadoras que dificilmente podem ser substituídas por metodologias clássicas de síntese (TIETZE; ILA; BELL, 2004; ZENI; LAROCK, 2006).

A habilidade de exibir vários estados de oxidação é uma característica dos metais de transição. Os estados de oxidação mais comuns para o paládio são Pd<sup>0</sup>, Pd<sup>II</sup> e Pd(IV), porém também são observadas as espécies de Pd(I) e Pd(VI) (PUNNIYAMURTHY; VELUSAMY; IQBAL, 2005). Quando o paládio exerce função catalítica, as espécies metálicas normalmente apresentam estado de oxidação de Pd<sup>0</sup> ou Pd(II), onde complexos de Pd(II) são preferencialmente utilizados em função de sua maior estabilidade quando comparados aos complexos de Pd<sup>0</sup>.

O primeiro processo comercial em que empregou-se a catálise homogênea de paládio foi em 1950 e ficou conhecido como processo de Wacker. Através dessa metodologia, o acetaldeído é produzido diretamente da oxidação do etileno na presença de PdCl<sub>2</sub>. Desde então, o paládio tornou-se o metal mais usado em catálise, especialmente quando se trata de reações que levam a formação de novas ligações C-C (LINDH *et al.*, 2007).

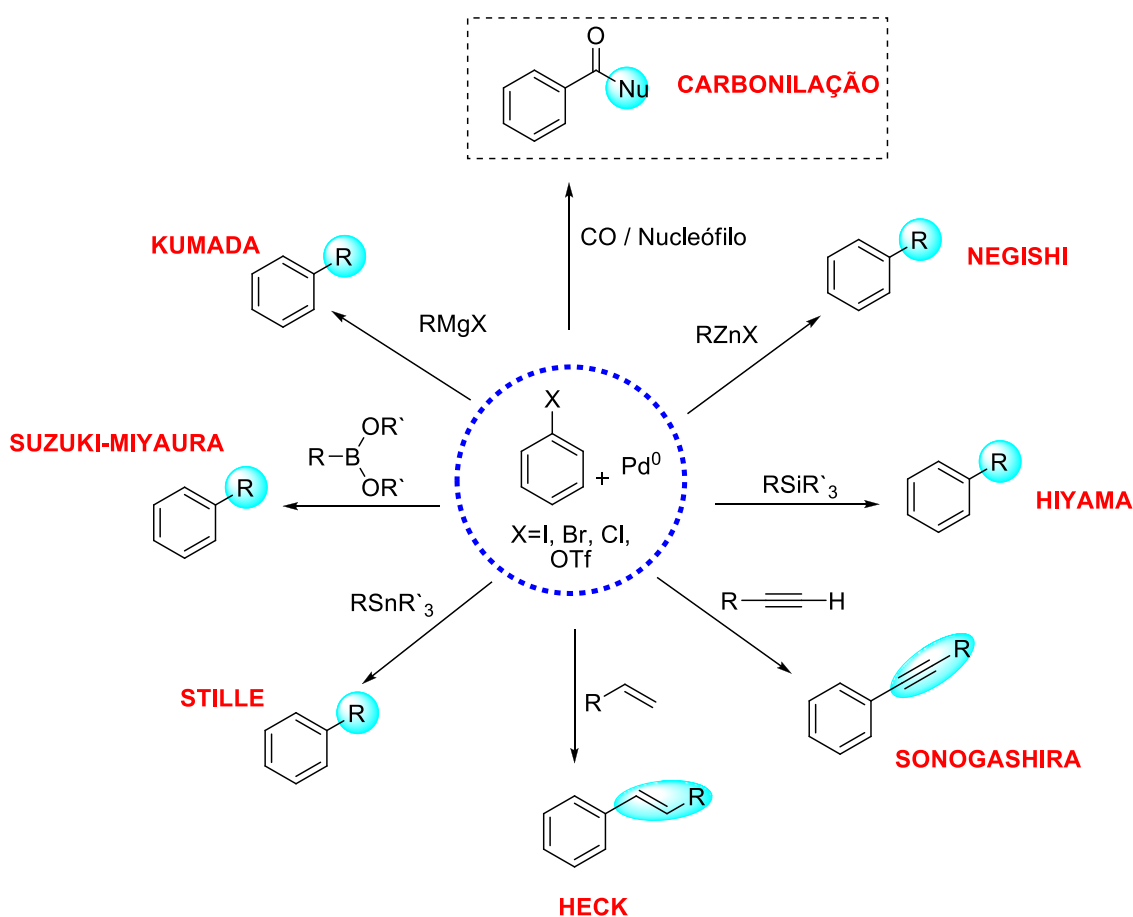
A construção de novas ligações C-C é de central importância para a química orgânica, onde destaca-se o desenvolvimento das reações de acoplamento catalisadas por paládio. O crescente interesse nesta área culminou com o prêmio Nobel aos

pesquisadores Heck, Negishi e Suzuki em 2010 em seus trabalhos para desenvolvimento de metodologias para formação de novas ligações C-C e C-Heteroátomo.

Muitas reações de acoplamento vêm sendo desenvolvidas a partir de diferentes substratos e cada uma delas recebe o nome de seus respectivos pesquisadores. Alguns exemplos dessa classe de reações são mostrados na figura 25 e ilustram sua importância, dentre outras ligações, na síntese de ligações C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) e C(sp)-C(sp).

A maior parte das reações catalisadas por paládio seguem um ciclo catalítico similar, onde a espécie de Pd<sup>0</sup> é a espécie catalítica efetiva do processo (complexos de Pd<sup>II</sup> podem ser empregados como pré-catalisadores fornecendo a espécie de Pd<sup>0</sup> *in situ*) (GARROU; HECK, 1976). A diferença entre cada tipo de reação, ilustrada na figura 25, está no reagente organometálico empregado.

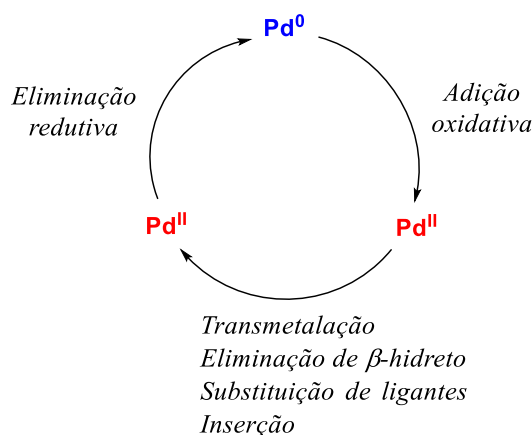
Figura 25 - Reações de acoplamento com diferentes substratos.



Fonte: a própria autora do trabalho.

O ciclo catalítico, simplificado no esquema 11, ilustra a reatividade geral das transformações catalisadas por paládio. Os complexos de Pd<sup>0</sup> apresentam configuração eletrônica d<sup>10</sup>, logo, são considerados nucleófilos iniciando o ciclo catalítico através da adição oxidativa que resulta na formação das espécies eletrofílicas de Pd<sup>II</sup>. Neste ponto do ciclo catalítico vários tipos de reações podem ocorrer, como inserção de olefinas e transmetalração. O ciclo catalítico é finalizado com a regeneração da espécie catalítica efetiva de Pd<sup>0</sup> através da etapa de eliminação redutiva (DIERKES; W. N. M. VAN LEEUWEN, 1999).

Esquema 11 - Reatividade geral de reações catalisadas por paládio.



Fonte: a própria autora do trabalho.

A classe mais comumente usada de ligantes é constituída por fosfinas. Elas podem se complexar ao paládio, porém sem participar efetivamente da reação. O uso de ligantes no ciclo catalítico garante a estabilidade das espécies de paládio e modulam a reatividade do sistema catalítico para obtenção de metodologias seletivas.

Os ligantes podem atuar favorecendo etapas específicas do ciclo catalítico. Por exemplo, o uso de ligantes fortemente doadores  $\sigma$  podem acelerar a adição oxidativa do catalisador no substrato, enquanto que o uso de ligantes estericamente impedidos favorecem a etapa de eliminação redutiva (DIERKES; W. N. M. VAN LEEUWEN, 1999).

### 2.2.2 Reações de carbonilação

A reação de carbonilação é uma importante ferramenta na construção de substâncias carboniladas a partir de monóxido de carbono (CO) como fonte carbonílica e diversos nucleófilos. Trata-se de uma área que vem sendo largamente aplicada desde a primeira vez que foi reportada por Heck (SCHOENBERG; BARTOLETTI; HECK, 1974; SCHOENBERG; HECK, 1974). O grande interesse nesse tipo de reação se deve a possibilidade de obtenção de produtos carbonilados interessantes a partir de uma metodologia branda e tolerante a presença de muitos grupos funcionais (BARNARD, 2008).

Apesar do sucesso da metodologia de carbonilação, o uso de CO como material de partida é um inconveniente devido a sua alta toxicidade e por apresentar-se como um gás incolor e inodoro.

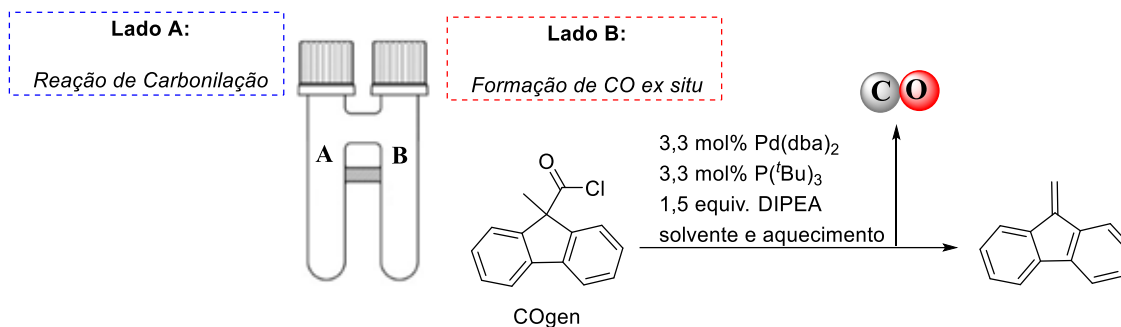
Durante o processo respiratório, o monóxido de carbono liga-se preferencialmente a hemoglobina reduzindo a habilidade do sangue em transportar oxigênio aos órgãos vitais, podendo ocasionar a morte. Assim, é necessário o uso de equipamentos de detecção deste gás em metodologias que requerem o uso de atmosfera de CO sob altas pressões.

Para contornar este problema, foram desenvolvidas técnicas cujos substratos sólidos podem ser utilizados para fornecer CO *in situ*, como Mo(CO)<sub>6</sub> (WANNBERG; LARHED, 2003).

Skrydstrup e colaboradores apresentaram uma contribuição relevante nesta área através do desenvolvimento de sistema para geração *ex-situ* de somente um pequeno excesso de CO (HERMANGE *et al.*, 2011), evitando o risco de acidentes.

Para esse fim, foi necessária elaboração de uma vidraria especial de duas vias conectadas entre si (“two chambre system”- reatores de duas vias). Em um dos reatores há liberação de CO através do precursor sólido COgen (cloreto de 9-metilfluoreno-9-carbonila) via decarbonilação catalisada por paládio. O monóxido de carbono formado é difundido por todo o aparato e empregado na reação de carbonilação de interesse que ocorre no segundo compartimento (esquema 12).

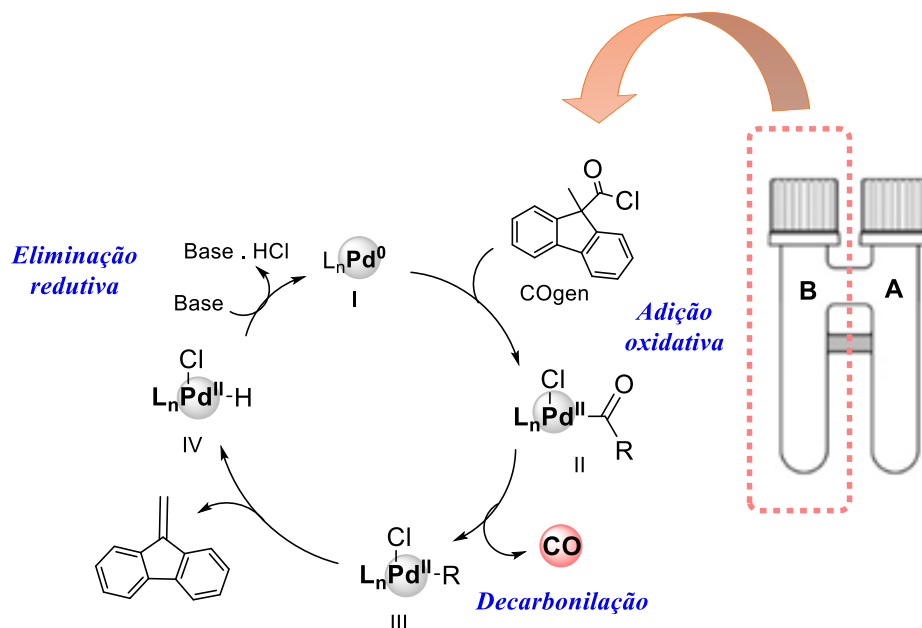
Esquema 12 - Aplicação da “two chamber system” para metodologias de carbonilação.



Fonte: a própria autora do trabalho.

O mecanismo proposto para a liberação de monóxido de carbono a partir do COgen encontra-se detalhado no esquema 13. O ciclo catalítico se inicia através da etapa de adição oxidativa da espécie I na ligação carbono-cloro dando origem ao complexo II. Na sequência, ocorre a liberação de CO via decarbonilação seguido de eliminação de  $\beta$ -hidreto pelo complexo III com formação do subproduto 9-metilenofluoreno. O subproduto formado fica retido no compartimento reacional por ser um produto não volátil. Finalmente, a etapa de eliminação redutiva mediada por base permite a regeneração do catalisador I no ciclo catalítico (KORSAGER; TAANING; SKRYDSTRUP, 2013).

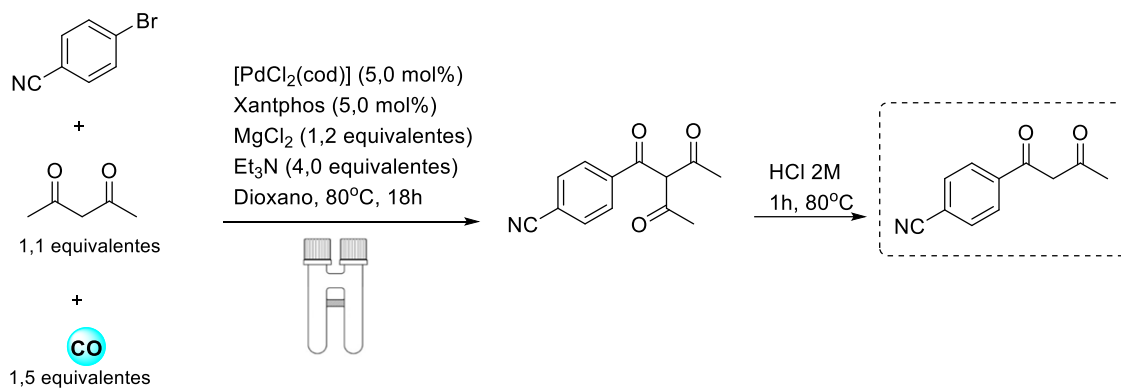
Esquema 13 - Ciclo catalítico proposto para a obtenção de CO *ex situ* a partir do COgen  
(KORSAGER; TAANING; SKRYDSTRUP, 2013)



Fonte: a própria autora do trabalho.

A aplicabilidade desta metodologia foi bem explorada pelo grupo de Skrydstrup. Esse grupo de pesquisa desenvolveu um novo protocolo sintético de 1,3-dicetonas através do acoplamento carbonilativo entre acetilacetona e haletos de arila (KORSAGER *et al.*, 2013). A análise do bruto reacional realizada pelos autores permitiu identificar formação exclusiva da tricetona que, por sua vez, foi submetida a deacetilação por HCl sob aquecimento para obtenção da 1,3-dicetona em bons rendimentos (esquema 14).

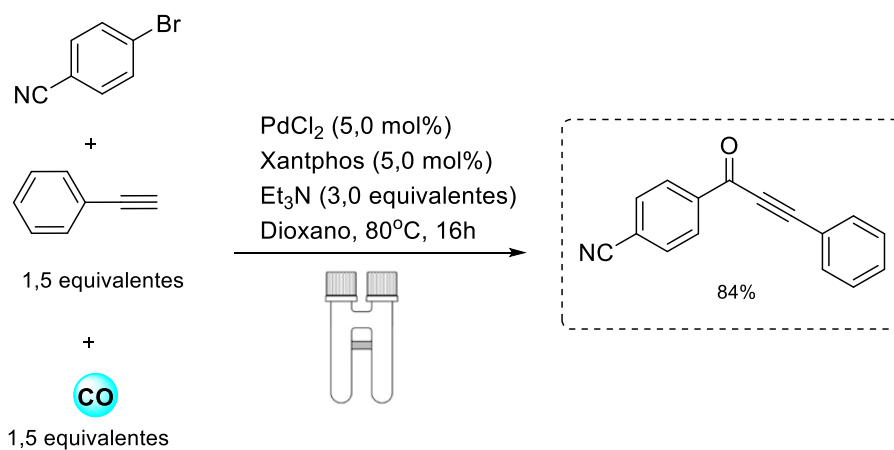
Esquema 14 - Acoplamento carbonilativo entre 4-bromobenzonitrila e acetilacetona realizado por Korsager e colaboradores (KORSAGER *et al.*, 2013)



Fonte: adaptado de (KORSAGER *et al.*, 2013)

Em 2014, Neumann e colaboradores evidenciaram a aplicação da metodologia de formação *ex situ* de CO em acoplamento carbonilativo do tipo Sonogashira (NEUMANN *et al.*, 2014). Neste exemplo foram usados como materiais de partida brometos de arila, alcinos terminais e 1,5 equivalentes de monóxido de carbono (esquema 15).

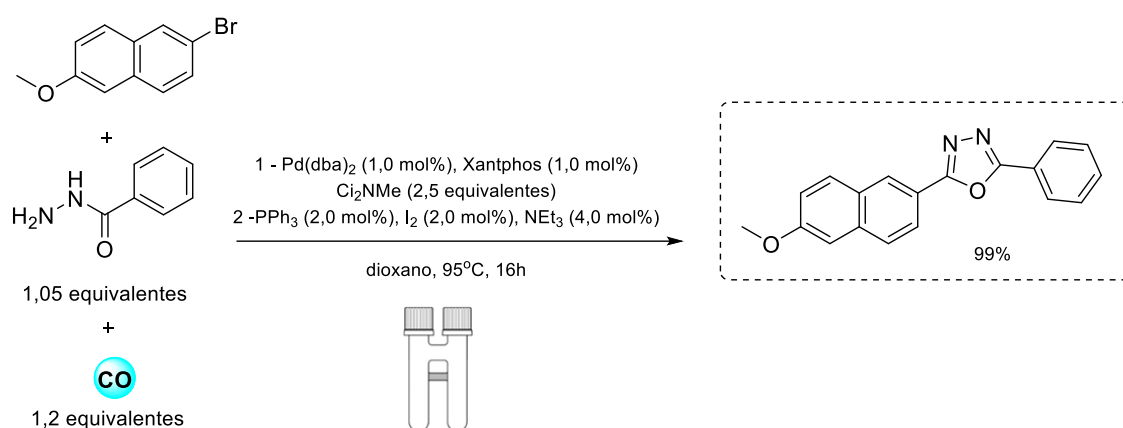
Esquema 15 - Acoplamento carbonilativo do tipo Sonogashira desenvolvido por Neumann e colaboradores (NEUMANN *et al.*, 2014)



Fonte: adaptado de (NEUMANN *et al.*, 2014)

Outro exemplo de aplicação de reação de carbonilação catalisada por paládio desenvolvido pelo grupo de Skrydstrup aborda a síntese de 1,3,4-oxadiazóis (ANDERSEN *et al.*, 2014). O esquema 16 apresenta as condições reacionais empregadas no reator do tipo “two chamber system”.

Esquema 16 - Síntese de 1,3,4-oxadiazóis via carbonilação catalisada por paládio realizada por Andersen e colaboradores (ANDERSEN *et al.*, 2014)



Fonte: adaptado de (ANDERSEN *et al.*, 2014)

Além dos exemplos citados anteriormente, há possibilidade de desenvolvimento de reações de carbonilação catalisada por paládio via formação *ex situ* de CO empregando-se diferentes tipos de isótopos de carbono (BURHARDT; AHLBURG; SKRYDSTRUP, 2014; ANDERSEN *et al.*, 2015).

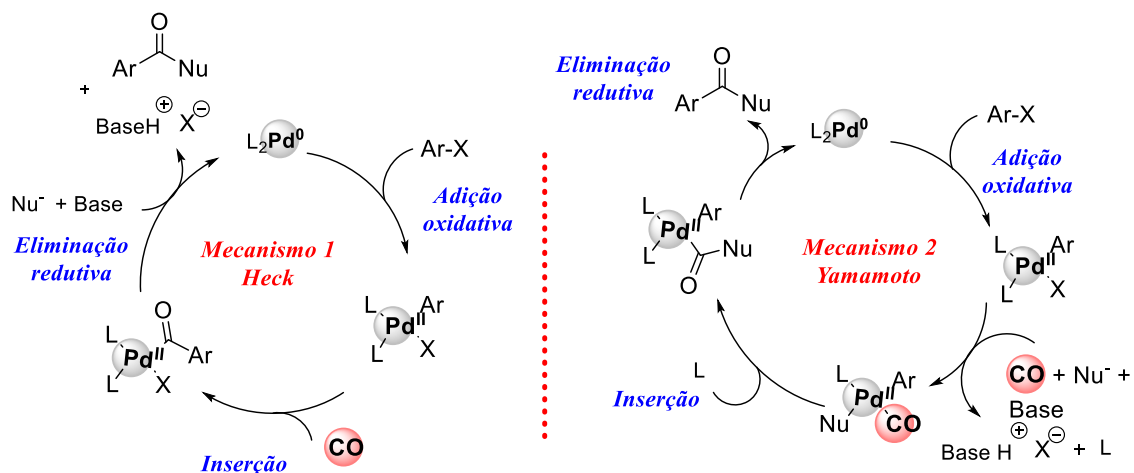
O mecanismo exato de carbonilação não foi totalmente elucidado, porém destacam-se dois importantes estudos reportados na literatura (esquema 17).

Ambos os mecanismos se iniciam pela etapa de adição oxidativa. Porém, no mecanismo 1 proposto por Heck, considera-se a inserção de CO na ligação Pd-Ar seguido pela interação com o nucleófilo (Nu<sup>-</sup>) para formação do produto carbonílico (GARROU; HECK, 1976).

A proposta mecanística 2, sugerida por Yamamoto em 1985, propõe a coordenação inicial do CO e do nucleófilo ao paládio através da troca de ligantes. Posteriormente, há inserção de CO na ligação Pd-Nu para formação do produto desejado após eliminação redutiva (OZAWA *et al.*, 1985).



Esquema 17 - Possíveis ciclos catalíticos de carbonilação catalisado por paládio.



Fonte: a própria autora do trabalho.

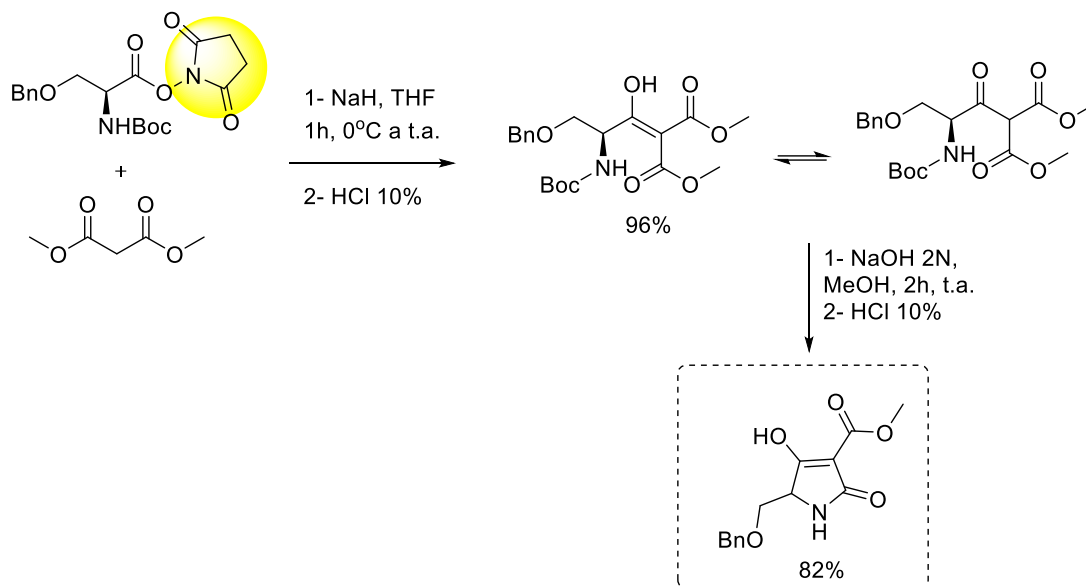
### 2.2.3 Importância química e biológica de ésteres ativos e *N*-acilcarbamatos

Ésteres ativos são amplamente usados em indústrias químicas e farmacêuticas como agentes acilantes e são importantes intermediários na síntese de proteínas e peptídeos (ALBEIICIO *et al.*, 2001; BAILÉN *et al.*, 2002; WRONA-PIOTROWICZ; CEGLIŃSKI; ZAKRZEWSKI, 2011). Na natureza, são igualmente importantes, como é o caso da acetil-coenzina A (acetil-CoA), um éster ativo que desempenha papel chave no metabolismo celular como agente acilante.

O maior caráter eletrofílico do carbono carbonílico relativo aos ésteres ativos se deve a presença de grupos ativadores retiradores de elétrons que polarizam fortemente a ligação C-O para a formação de novas ligações carbono-carbono ou carbono heterátomo (YU *et al.*, 2015).

O éster *N*-hidroxisuccinimídico como agente acilante foi empregado por Igglessi- Markopoulou e Matiadis na síntese do ácido tetrâmico derivado da L-Serina (MATIADIS; IGGLESSI-MARKOPOULOU, 2010). Para isso, o aminoácido protegido e ativado (éster *N*-hidroxisuccinimídico) foi empregado como agente acilante fornecendo o intermediário que, por sua vez, foi submetido a ciclização em meio básico (esquema 18).

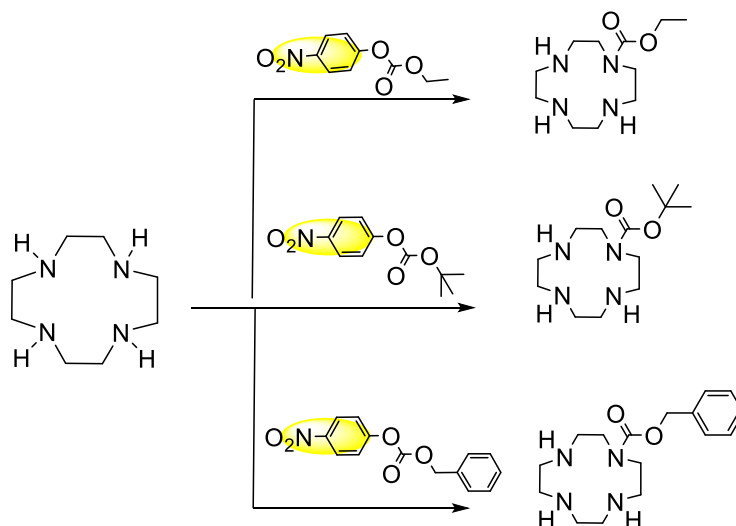
Esquema 18 - Metodologia sintética para síntese do ácido tetrâmico derivado do aminoácido ativado L-serina realizada por Matiadis e Igglessi- Markopoulou (MATIADIS; IGGLESSI-MARKOPOULOU, 2010)



Fonte: adaptado de (MATIADIS; IGGLESSI-MARKOPOULOU, 2010)

O esquema 19 indica outro exemplo de aplicação do uso de ésteres ativos derivados do grupo 4-nitrofenila na monoproteção seletiva “one-pot” de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, importante classe de ligantes em química inorgânica medicinal.

Esquema 19 - Uso de ésteres ativos derivados do 4-nitrofenil na monoproteção de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano realizada por Skwierawska (SKWIERAWSKA, 2008)



Fonte: adaptado de (SKWIERAWSKA, 2008)

Existem diversas metodologias possíveis para a síntese de ésteres por ativação de ácidos carboxílicos. Nesse contexto, destaca-se a ativação direta com ácidos fortes, conversão em haletos de acila, ativação direta de ácidos carboxílicos através do uso de carbodiimida (DCC, EDC), dentre outros (EL-FAHAM; ALBERICIO, 2011).

O principal inconveniente dessas metodologias tradicionais é a necessidade da presença da função carbonila no substrato. Logo, metodologias de síntese a partir de substratos com funcionalidades alternativas ao ácido carboxílico é de grande relevância (YOO; LI, 2006; EKOUE-KOVI; WOLF, 2007; TAN; TODA; BARBAS, 2012).

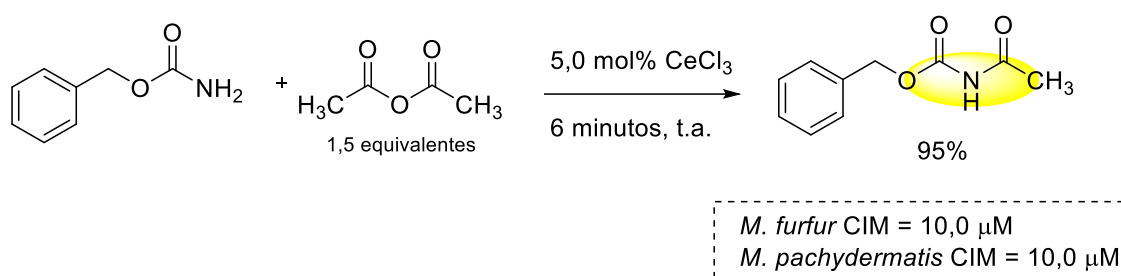
Alcoxicarbonilação catalisada por paládio se destaca como ferramenta de síntese de ésteres ativos a partir do acoplamento entre haletos de arila, álcoois e monóxido de carbono (LOU *et al.*, 2003; XIN *et al.*, 2012).

O grupo funcional *N*-acilcarbamato está presente em diversos compostos bioativos, como antibióticos (DAVIDOVICH *et al.*, 2007), inseticidas (FRASER; CLINCH; REAY, 1965; NAKAGAWA *et al.*, 1984), dentre outros.

Classicamente, *N*-acilcarbamatos podem ser obtidos a partir do tratamento de amidas com cloroformato ou através da reação entre haletos de acila e carbamatos (BACH *et al.*, 2010).

O esquema 20 descreve um método eficiente de *N*-acilação de carbamatos desenvolvido por Thulam e colaboradores para obtenção de compostos com potencial atividade anti-malassezia (THULAM *et al.*, 2013).

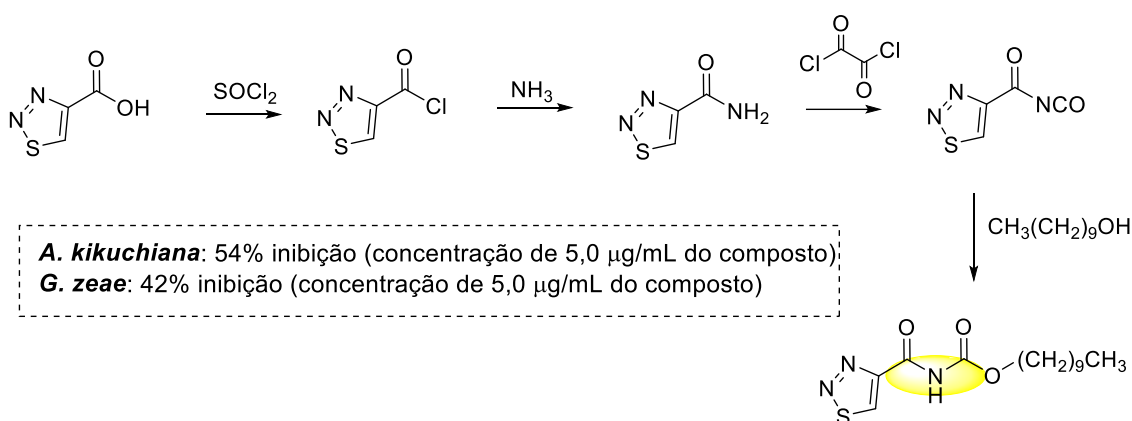
Esquema 20 - Método de *N*-acilação de carbamatos desenvolvido por Thulam e colaboradores (THULAM *et al.*, 2013)



Fonte: adaptado de (THULAM *et al.*, 2013)

Li, Wu e Luo procederam a síntese de *N*-acilcarbamatos a partir da condensação entre isocianato de acila e álcoois para conseguir obter potentes compostos antifúngicos, como está representado no esquema 21 (LI; WU; LUO, 2005).

Esquema 21 - Síntese de *N*-acilcarbamatos realizada por Li, Wu e Luo (LI; WU; LUO, 2005).



Fonte: adaptado de (LI; WU; LUO, 2005)

## 2.3 Objetivos

### 2.3.1 Objetivo geral

O objetivo principal dessa parte do trabalho foi estudar e realizar projetos que promovam o desenvolvimento de novas metodologias em síntese orgânica através de reações de carbonilação catalisadas por paládio.

### 2.3.2 Objetivos secundários

- ✓ A otimização das condições reacionais no projeto de síntese de ésteres ativos via alcoxicarbonilação;
- ✓ Realizar o escopo da reação com outros substratos que participaram do acoplamento, como diferentes haletos aromáticos ou heteroaromáticos e diferentes nucleófilos;
- ✓ Aplicar a metodologia na síntese alternativa de um importante precursor sintético do saquinavir, substância inibidora da enzima protease do vírus HIV;

- ✓ Realizar a aplicação da metodologia de síntese dos ésteres ativos por alcoxicarbonilação na síntese do isótopo  $^{13}\text{C}$  deste precursor do saquinavir;
- ✓ Executar a otimização da metodologia de síntese de *N*-acilcarbamatos através de reações multicomponentes via carbonilação catalisada por paládio;
- ✓ Realizar o escopo reacional para aplicação do projeto *N*-acilcarbamatos através do uso de diferentes haletos de arila.

## 2.4 Resultados e discussões

As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD).

Todos os compostos sintetizados foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel do tipo flash (230-400 mesh, Sigma-Aldrich) e/ou por recristalização.

A caracterização foi realizada através de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , faixa de fusão para os compostos sólidos (apenas para os ésteres ativos) e espectrometria de massas de alta resolução.

Todos os experimentos foram realizados através da técnica previamente reportada “two chamber system” (HERMANGE *et al.*, 2011)

Devido à similaridade estrutural entre algumas substâncias serão discutidos apenas alguns espectros para representar cada série de compostos sintetizados. É importante destacar que a numeração empregada para atribuição dos sinais nos espectros de ressonância magnética é puramente didática, assim, pode não corresponder à numeração usada na nomenclatura IUPAC.

Ambas as metodologias desenvolvidas via carbonilação catalisada por paládio foram publicadas em artigos científicos e podem ser consultadas para informações experimentais adicionais (DE ALMEIDA *et al.*, 2015; YIN *et al.*, 2015).

### 2.4.1 Síntese dos ésteres ativos por alcoxicarbonilação catalisada por paládio

O desenvolvimento desta metodologia iniciou-se com a escolha de uma reação teste entre 4-bromoanisol e *N*-hidroxisuccinimida (NHS) (**64**) como nucleófilo. Com base na metodologia de alcoxicarbonilação desenvolvida por Beller e colaboradores, bis-[cloreto de cinamil paládio(II)] ([Pd(cinamil)Cl]<sub>2</sub>) foi escolhido como catalisador e como solvente optou-se pelo uso de tolueno (WU; NEUMANN; BELLER, 2012).

Foram realizados testes variando-se os ligantes usados, como dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno), D<sup>i</sup>PrPF (1,1'-bis(diisopropilfosfino)ferroceno), BINAP (2,2'-(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno), PPF-<sup>t</sup>Bu ((2R)-1-(1R)-[bis(1,1-dimetil-etil)fosfino]etil]-2-(difenilfosfino)ferroceno) e PPh<sub>3</sub>. Os resultados exibiram baixas taxas de conversão, exceto para PPh<sub>3</sub> (tabela 13, entradas 1-5).

Apesar do ligante PPh<sub>3</sub> ter resultado em total conversão, continuou-se a otimização dos ligantes com objetivo de analisar outros exemplos com melhores potenciais de adição oxidativa, como Xantphos (4,5-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantano) e HBF<sub>4</sub>P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub> (tetraborato de tri-terc-butilfosfônio). O resultado foi satisfatório para ambos os ligantes, levando a total conversão do brometo de arila empregado como material de partida e fornecendo o do éster desejado **65** em 73% e 88% de rendimento, respectivamente (tabela 13, entradas 6 e 7).

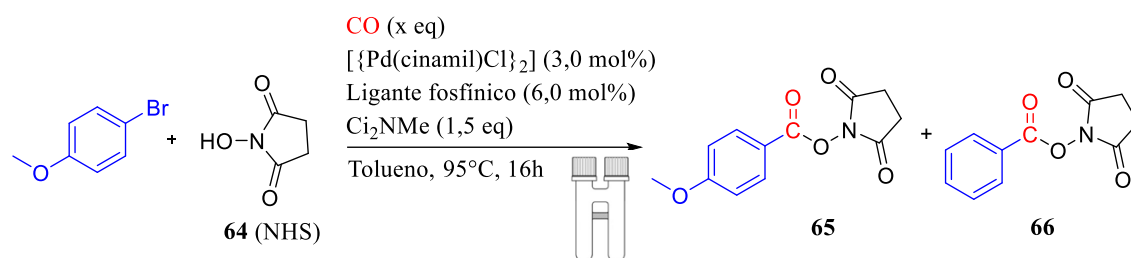
Uma análise mais detalhada do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do bruto de reação revelou a formação do éster **66** como subproduto, empregando-se o ligante Xantphos. A origem da formação do sub produto **66** pode ser explicada pela troca de ligantes aromáticos entre o grupo fenila da fosfina usada como ligante e o complexo de paládio formado com o brometo de arila após adição oxidativa (Arila-Pd<sup>II</sup>-Br) (KONG; CHENG, 1991; O'KEEFE; DANNOCK; MARCUCCIO, 1992; SEGELSTEIN; BUTLER; CHENARD, 1995).

O ligante HBF<sub>4</sub>P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub> foi então escolhido, uma vez que seu uso não resultava na formação do subproduto **66**.

A seletividade e atividade catalítica foram mantidas com a diminuição da quantidade de nucleófilo (1,05 equivalente) e monóxido de carbono (1,20 equivalente) no meio reacional (entradas 8 e 9).

Por último, tentou-se aumentar a quantidade liberada de CO na reação via “two chamber system” (pressão máxima interna de 4,7 bar). O resultado mostrado na entrada 10 da tabela 13 sugere que o aumento da pressão de CO impede a eficiência do ciclo catalítico, fornecendo apenas 50% de conversão.

Tabela 13 - Principais resultados obtidos na otimização da síntese dos ésteres ativos via alcoxicarbonilação catalisada por paládio.



Entrada	NHS (eq)	Ligante	Conversão <sup>a</sup> (rendimento%) <sup>b</sup>	65 : 66 <sup>a</sup>	CO (eq)
1	1,4	D <sup>t</sup> PrPF	42	100 : 0	1,5
2	1,4	dppf	82	100 : 0	1,5
3	1,4	BINAP	48	100 : 0	1,5
4	1,4	PPF- <sup>t</sup> Bu	48	100 : 0	1,2
5	1,4	PPh <sub>3</sub> <sup>c</sup>	100	100 : 0	1,5
6	1,4	Xantphos	100 % (73 %)	80:20	1,5
7	1,4	HBF <sub>4</sub> P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub>	100 % (88 %)	100 : 0	1,5
8	1,05	HBF <sub>4</sub> P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub>	100 %	100 : 0	1,5
9	1,05	HBF <sub>4</sub> P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub>	100 % (88%)	100 : 0	1,2
10	1,05	HBF <sub>4</sub> P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub>	50 %	100 : 0	3,3

<sup>a</sup> Valores determinados via dados de RMN de <sup>1</sup>H do bruto de reação.

<sup>b</sup> Rendimento de **65** após ser isolado por coluna cromatográfica.

<sup>c</sup> 12 mol% de PPh<sub>3</sub>.

Fonte: adaptado de (DE ALMEIDA *et al.*, 2015)

Realizou-se outras tentativas de variações no sistema catalítico [Pd(cinamil)Cl]<sub>2</sub>/HBF<sub>4</sub>P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>, como variação de solvente e temperatura (resultados não indicados na tabela 13), porém não houve total conversão em **65**.

As condições reacionais otimizadas indicadas na tabela 13 implicaram no emprego de 1,05 eq de NHS, 1,2 eq de CO, 3 mol% de catalisador de paládio

[Pd(cinamil)Cl]<sub>2</sub>, 6 mol% de ligante fosfínico (HBF<sub>4</sub>P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>) e 1,5 eq de base *N,N*-dicicloexilmetilamina (C<sub>12</sub>NMe) em tolueno à 95°C por 16h.

Após estabelecer o sistema catalítico mais eficiente para a síntese dos ésteres ativos derivados do nucleófilo NHS, foi iniciado o estudo do escopo da reação para testar a aplicabilidade da metodologia estabelecida em diferentes brometos de alquila.

Brometos de arila ricos em elétrons foram empregados de maneira eficaz resultando na formação dos ésteres **68**, **75**, **76**, **81** e **82** em rendimentos entre 70-95% (esquema 22).

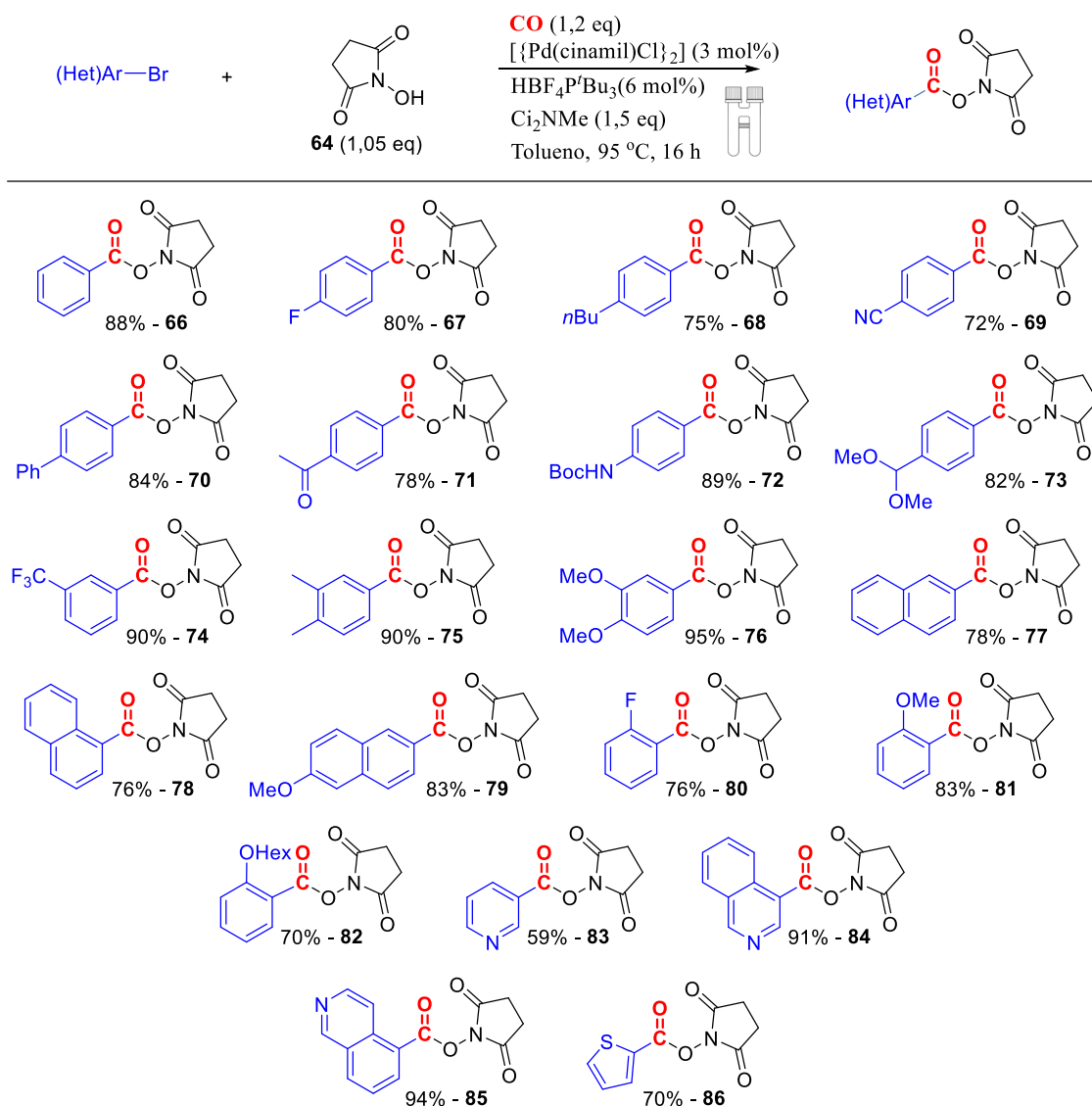
Brometos de arila deficientes em elétrons também funcionaram empregando essa metodologia fornecendo os produtos **67**, **69**, **70**, **74**, **75** e **80** em rendimentos que variaram de 72-90%.

Os produtos **80**, **81** e **82** foram obtidos a partir de materiais de partida com substituintes na posição orto ao haleto e os brometos heteroaromáticos foram compatíveis com a metodologia desenvolvida. Os compostos **83** e **86**, por exemplo, foram isolados a partir da 3-bromopiridina e 2-bromotiofeno com rendimentos de 59 e 70%, respectivamente.

4-Bromoisoquinolina e 6-bromoisoquinolina também foram transformadas em seus ésteres **84** (91%) e **85** (94%). A metodologia mostrou ser também tolerante a presença de outros grupos funcionais, como o *N*-Boc e acetal levando aos produtos **72** e **73** com rendimentos de 89% e 82%, respectivamente.



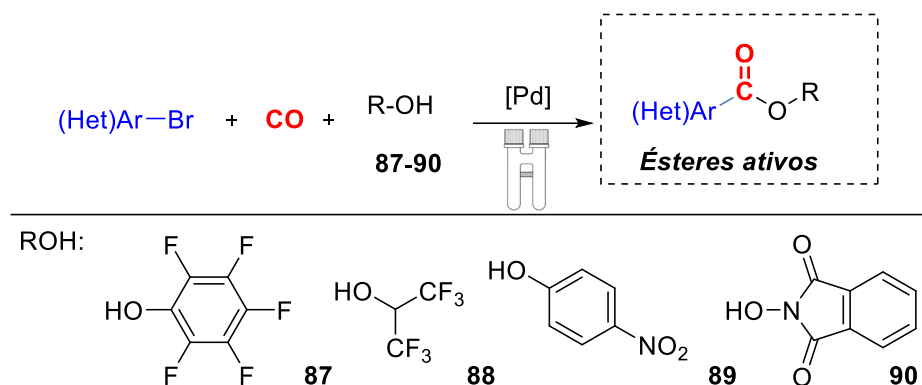
Esquema 22 - Síntese de ésteres ativos derivados do nucleófilo NHS via alcoxicarbonilação.



Fonte: adaptado de (DE ALMEIDA *et al.*, 2015).

Devido ao amplo escopo obtido para a formação dos ésteres derivados do NHS, iniciou-se o estudo para obtenção de ésteres ativos a partir de diferentes nucleófilos empregando-se condições reacionais similares e ampliando, portanto, a aplicação da metodologia desenvolvida (esquema 23).

Esquema 23 - Nucleófilos empregados na metodologia de alcoxicarbonilação para a síntese de ésteres ativos



Fonte: adaptado de (DE ALMEIDA *et al.*, 2015).

Os resultados obtidos estão apresentados no esquema 24.

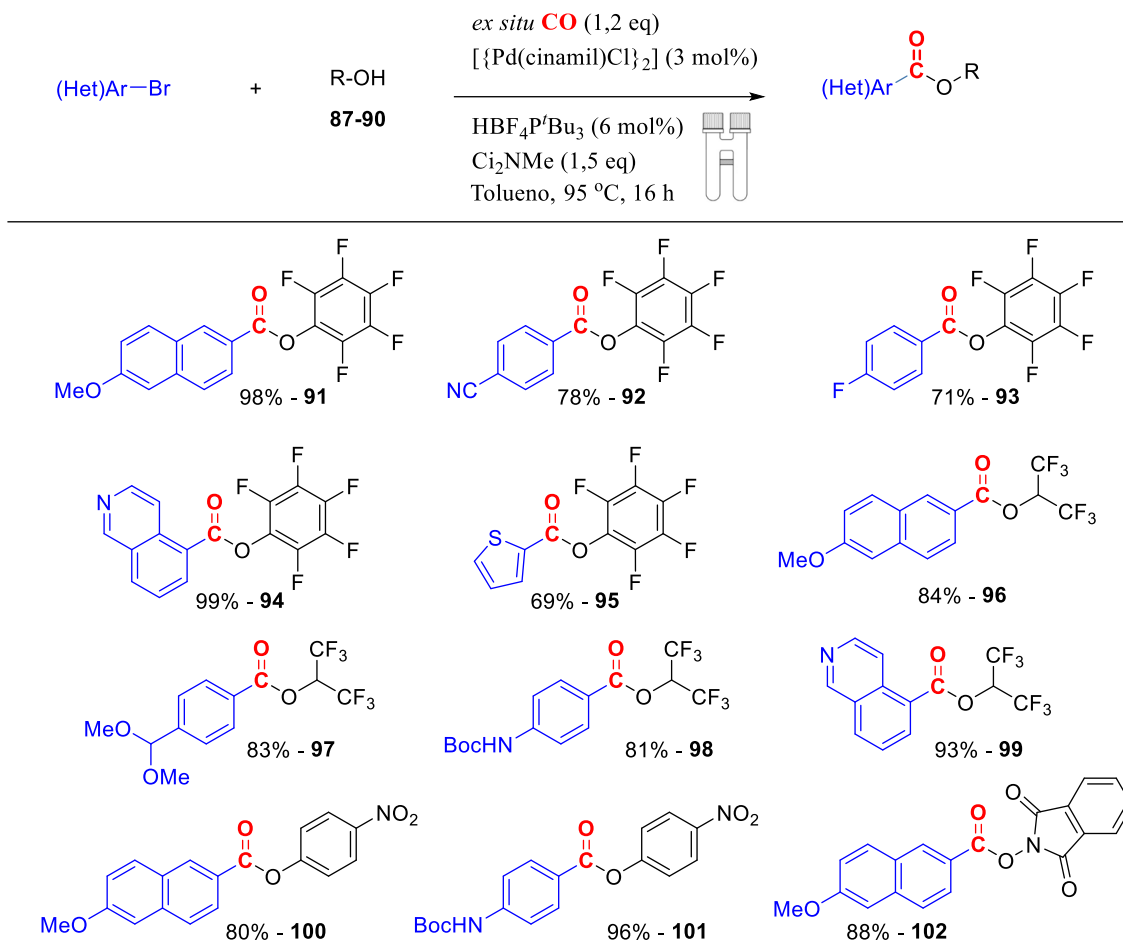
Primeiramente foram sintetizados os ésteres ativos derivados do pentafluorofenol **87**. A metodologia desenvolvida foi aplicada efetivamente para a síntese dos compostos **91-95** em rendimentos que variaram de 69-99%.

O álcool hexafluoroisopropílico (**88**) foi usado como nucleófilo para a síntese de ésteres ativos, porém foi necessário um pequeno aumento de 1,2 para 1,5 equivalentes na quantidade de CO usada na metodologia otimizada para conversão satisfatória dos materiais de partida nos respectivos produtos. Os ésteres **96-99** foram obtidos com rendimentos superiores a 81%.

O nucleófilo 4-nitrofenol (**89**) mostrou-se reativo e forneceu os produtos de acoplamentos **100** e **101** com rendimentos de 80 e 96%, respectivamente. O composto **102**, éster ativo derivado da *N*-hidroxiftalimida (**90**), foi obtido em 88% empregando-se aumento da temperatura reacional para 105°C e usando-se o nucleófilo como reagente limitante da reação.

Cabe destacar que todos os nucleófilos empregados nas sínteses dos ésteres ativos (**64**, **87-90**) apresentam variações estruturais e propriedades eletrônicas que fazem com que todos eles sejam considerados nucleófilos pobres quando comparados a nucleófilos comumente usados em metodologias gerais de alcoxicarbonilação. Esta característica faz com que a metodologia desenvolvida neste trabalho seja especialmente interessante.

Esquema 24 - Síntese de ésteres ativos derivados de diferentes nucleófilos via alcoxycarbonilação.



Fonte: adaptado de (DE ALMEIDA *et al.*, 2015).

No reator referente a formação de monóxido de carbono foram empregados 0,6 mmol de COgen (referente a 1,2 eq de CO formado no aparato usado), 2,5 mol% de catalisador Pd(dba)<sub>2</sub> (bis(benzilidenoacetona)paládio(0)), 2,5 mol% do ligante fosfínico HBF<sub>4</sub>P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>, 2,0 equivalentes da base C<sub>2</sub>NMe em dioxano, 95°C por 16h.

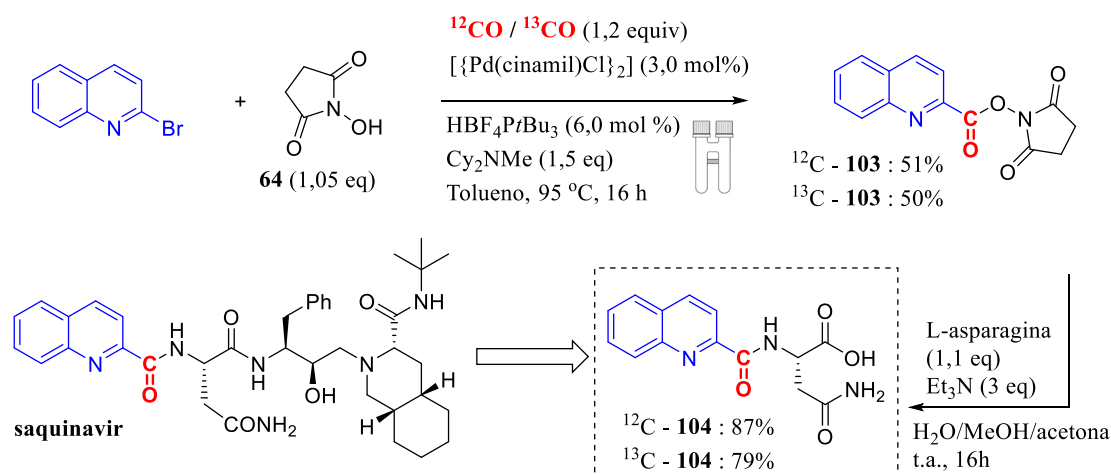
Por último, a aplicabilidade da metodologia desenvolvida foi testada para a síntese do conhecido intermediário <sup>12</sup>C-**104** da síntese do antirretroviral saquinavir (WILTSHIRE *et al.*, 1998), substância aprovada para o tratamento de pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) devido a sua atividade inibidora da protease desse vírus.

Devido a possibilidade de síntese de diferentes isótopos de carbono via “two chamber system”, foi realizada a preparação desse precursor na versão isotópica  $^{13}\text{C}$ -**104**.

Para esse fim, foram inicialmente sintetizados os ésteres ativos derivados do nucleófilo NHS e da 2-bromoquinolina (compostos  $^{12}\text{C}$ -**103** e  $^{13}\text{C}$ -**103**). O acoplamento a partir do haleto de arila 2-bromoquinolina provou ser um pouco mais problemático que seus análogos derivados da isoquinolina **84** e **85** (esquema 22), resultando no rendimento de 51% para o éster  $^{12}\text{C}$ -**103** e 50% para seu isótopo  $^{13}\text{C}$ -**103**, após purificação por coluna cromatográfica (esquema 25).

Os compostos  $^{12}\text{C}$ -**104** e  $^{13}\text{C}$ -**104** foram preparados através da acilação do aminoácido não protegido L-asparagina com rendimentos de 87% ( $^{12}\text{C}$ -**104**) e 79% ( $^{13}\text{C}$ -**104**).

Esquema 25 - Síntese do intermediário sintético do saquinavir  $^{12}\text{C}$ -**104** e de seu análogo isótopo  $^{13}\text{C}$ -**104**.



Fonte: adaptado de (DE ALMEIDA *et al.*, 2015).

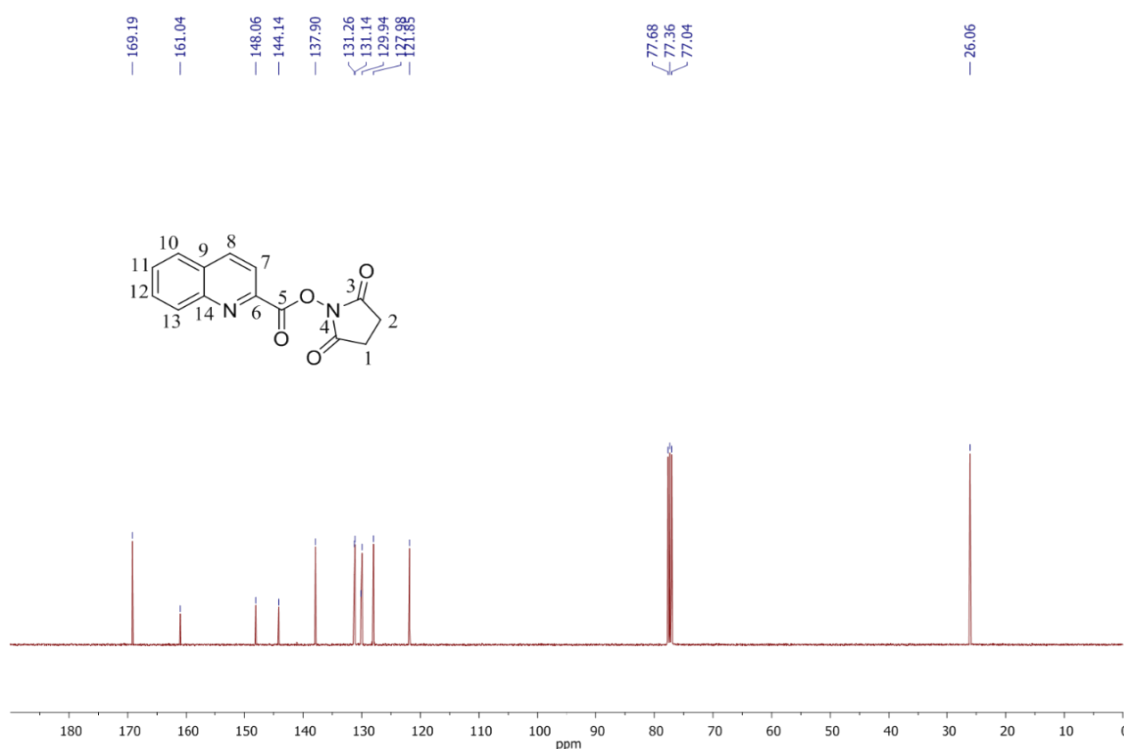
Devido as similaridades estruturais dos compostos aqui abordados, será analisada a caracterização do composto quinolina-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila ( $^{12}\text{C}$ -**103** e  $^{13}\text{C}$ -**103**).

O éster  $^{12}\text{C}$ -**103** (figura 26) foi obtivo via metodologia de alcóxicarbonilação discutida anteriormente e isolado por cromatografia em coluna (eluente: 30% de acetona em pentano) como um sólido branco (faixa de fusão:  $172$ - $173^\circ\text{C}$ ) em 51% de rendimento.



No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto  $^{12}\text{C}$ -**103** (figura 28) observa-se um sinal em  $\delta 26,1$  ppm referente aos carbonos C1 e C2 da unidade NHS. Os sinais referentes aos carbonos aromáticos da subunidade isoquinolina podem ser verificados em  $\delta 121,9$  ppm;  $\delta 127,9$ ;  $\delta 129,9$ ;  $\delta 130,1$ ;  $\delta 131,1$ ;  $\delta 131,3$ ;  $\delta 137,9$  e  $\delta 148,1$  ppm. O sinal correspondente as carbonilas do NHS (C3 e C4) é observado em  $\delta 169,2$  ppm, enquanto o sinal referente a carbonila C5 do éster proveniente do monóxido de carbono é verificado em  $\delta 161,0$  ppm.

Figura 28 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do compostos  $^{12}\text{C}$ -**103**.

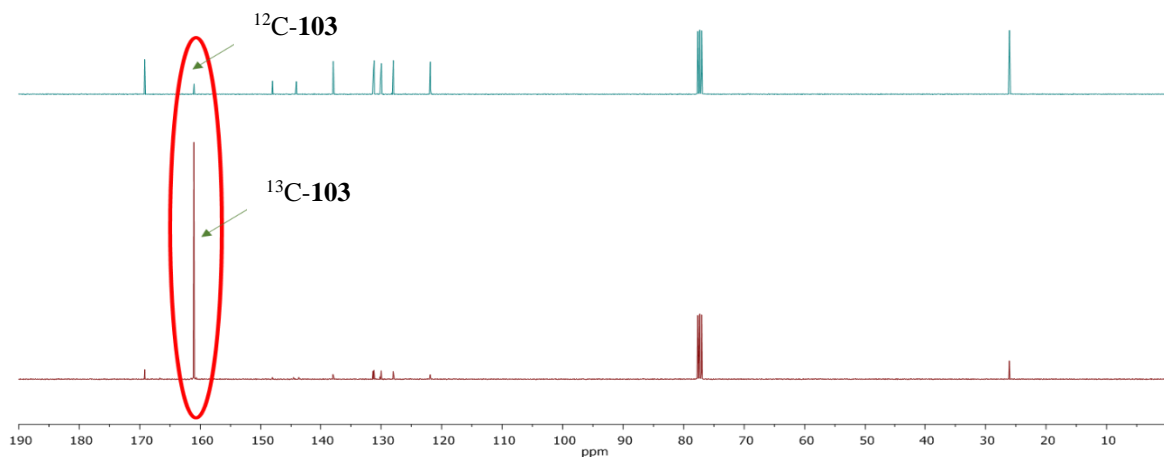


Fonte: a própria autora do trabalho.

O composto  $^{13}\text{C}$ -**103** foi obtido através da mesma metodologia e também foi isolado por coluna cromatográfica flash (eluente: 30% de acetona em pentano) como um sólido branco (faixa de fusão:  $172$ - $173^\circ\text{C}$ ) em 50% de rendimento.

A caracterização de  $^{13}\text{C}$ -**103** pode ser evidenciada devido a presença de um sinal intenso no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $161,0$  ppm referente a carbonila isotopicamente enriquecida com  $^{13}\text{C}$  (figura 29).

Figura 29 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do compostos  $^{13}\text{C}$ -**103** comparativamente com o espectro de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do compostos  $^{12}\text{C}$ -**103**.



Fonte: A própria autora do trabalho.

#### 2.4.2 Síntese de *N*-acilcarbamatos via de reações de carbonilação catalisada por paládio

Para iniciar esta nova parte do trabalho, o 4-bromoanisol foi escolhido como haleto de arila para a otimização da metodologia empregando-se a técnica de “two chamber system”.

Foram usados 1,5 equivalentes de CO nos testes preliminares e o álcool isopropílico como solvente e nucleófilo. As reações foram mantidas sob aquecimento a 80°C por 18h.

A tabela 14 indica a otimização realizada para o desenvolvimento da metodologia. A entrada 1 da mesma mostra que a combinação entre o catalisador Pd(Cod)Cl<sub>2</sub> (diclorito(1,5-octadieno)paládio(II)) e ligante BINAP forneceu apenas 22% de conversão ao produto (4-metoxibenzoil)carbamato **105** (determinado pela análise do RMN de  $^1\text{H}$  do bruto de reação).

Realizou-se alguns testes variando-se os ligantes. O Xantphos mostrou-se eficiente para a síntese de **105** levando a conversão total dos materiais de partida e fornecendo esse composto 86% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica flash (tabela 4, entradas 2-4).

Outras tentativas, variando-se os catalisadores de paládio, também foram feitas, porém sem melhora nos resultados (entradas 5-7).

A temperatura do meio reacional foi reduzida de 80°C para 70°C e essa modificação possibilitou a obtenção do produto em rendimento superior a 95% (entrada 8). Através do resultado indicado na entrada 9, percebe-se que temperaturas inferiores a 70°C não levaram a total conversão em produtos.

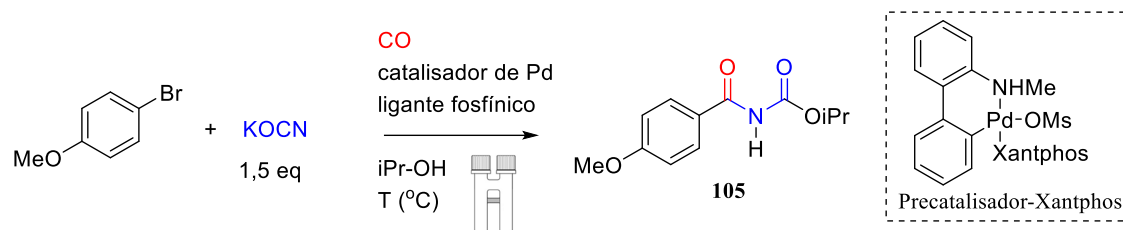
O uso de cianato de potássio também foi imprescindível para o sucesso da metodologia, uma vez que outras fontes de cianato não forneceram resultados satisfatórios (entrada 10).

Com relação ao tempo reacional, foi possível diminuí-lo para 8 horas de reação (entrada 12) e a quantidade de CO no meio reacional foi reduzida para 1,1 equivalente. Foi necessário manter a quantidade de catalisador em 5,0 mol% para garantir melhores resultados (entradas 13-15).

O uso do precatalisador-Xantphos desenvolvido por Buchwald e colaboradores foi testado para a metodologia permitindo a formação do produto em 87% de rendimento em temperatura de apenas 50°C (entrada 16) (FRIIS; SKRYDSTRUP; BUCHWALD, 2014).



Tabela 14 - Otimização das condições reacionais para a síntese de *N*-acilcarbamatos através de reações de carbonilação.



Entrada	Catalisador (mol%)	Ligante (mol%)	T (°C)	Conversão <sup>a</sup> % (rendimento <sup>b</sup> %)
1	Pd(cod)Cl <sub>2</sub> (5,0)	BINAP (5,0)	80	22
2	Pd(cod)Cl <sub>2</sub> (5,0)	PPh <sub>3</sub> (10,0)	80	0
3	Pd(cod)Cl <sub>2</sub> (5,0)	PPF- <i>t</i> Bu (5,0)	80	>95 (43)
4	Pd(cod)Cl <sub>2</sub> (5,0)	Xantphos (5,0)	80	>95 (86)
5	[Pd(cinamil)Cl] <sub>2</sub> (2,5)	Xantphos (5,0)	80	>95 (83)
6	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5,0)	Xantphos (5,0)	80	>95 (80)
7	Pd(dba) <sub>2</sub> (5,0)	Xantphos (5,0)	80	50
8	Pd(cod)Cl <sub>2</sub> (5,0)	Xantphos (5,0)	70	>95 (99)
9	Pd(cod)Cl <sub>2</sub> (5,0)	Xantphos (5,0)	50	20
10 <sup>c</sup>	Pd(cod)Cl <sub>2</sub> (5,0)	Xantphos (5,0)	70	56
11 <sup>d</sup>	Pd(cod)Cl <sub>2</sub> (5,0)	Xantphos (5,0)	70	>95 (96)
12 <sup>e</sup>	Pd(cod)Cl <sub>2</sub> (5,0)	Xantphos (5,0)	70	60
13 <sup>df</sup>	Pd(cod)Cl <sub>2</sub> (5,0)	Xantphos (5,0)	70	>95 (90)
14 <sup>df</sup>	Pd(cod)Cl <sub>2</sub> (2,5)	Xantphos (2,5)	70	>95 (72)
15 <sup>df</sup>	Pd(cod)Cl <sub>2</sub> (1,0)	Xantphos (1,0)	70	70
16 <sup>d</sup>	Precatalisador (2,0)	-	50	>95 (87)

<sup>a</sup> Valores determinados via dados de RMN de <sup>1</sup>H do bruto de reação. <sup>b</sup> Rendimento de **105** após ser isolado por coluna cromatográfica. <sup>c</sup> 0.75 mmol NaOCN foi empregado em vez de KOCN. <sup>d</sup>Tempo reacional de 8h. <sup>e</sup> Tempo reacional de 5 h. <sup>f</sup> Uso de 1,1 equivalente de COgen.

Fonte: adaptado de (YIN *et al.*, 2015)

Após realizar todas as reações referentes a etapa de otimização, concluiu-se que a melhor condição reacional envolve 1,4 equivalente de cianato de potássio, 1,1

equivalentes de CO, 5,0 mol% de catalisador Pd(Cod)Cl<sub>2</sub> e 2,0 mL de isopropanol a 70°C por 8h.

A aplicabilidade da metodologia desenvolvida foi avaliada a partir do uso de diferentes brometos aromáticos e heteroaromáticos. Os resultados obtidos encontram-se no esquema 26.

Primeiramente foram utilizados como substratos brometos de arila para-substituídos, como substituintes fluoreto, aminas protegidas, nitrila, dentre outros. Os produtos **106-113** foram isolados com rendimentos que variaram de 75-99%.

Os materiais de partida brometos 1-bromo-3-(trifluorometil)benzeno, 4-bromo-1,2-dimetilbenzeno e 4-bromo-1,2-dimetoxibenzeno usados no acoplamento resultaram nos compostos *N*-acilcarbamatos **114-116** em rendimentos de 82-95%.

Brometo de arila com substituinte metoxila na posição orto forneceu o produto **117** com 50% de rendimento e os substratos 1-bromo naftaleno, 2-bromonaftaleno e 2-bromo-6-metoxinaftaleno forneceram os produtos **118** (90%), **119** (99%) e **120** (89%), respectivamente.

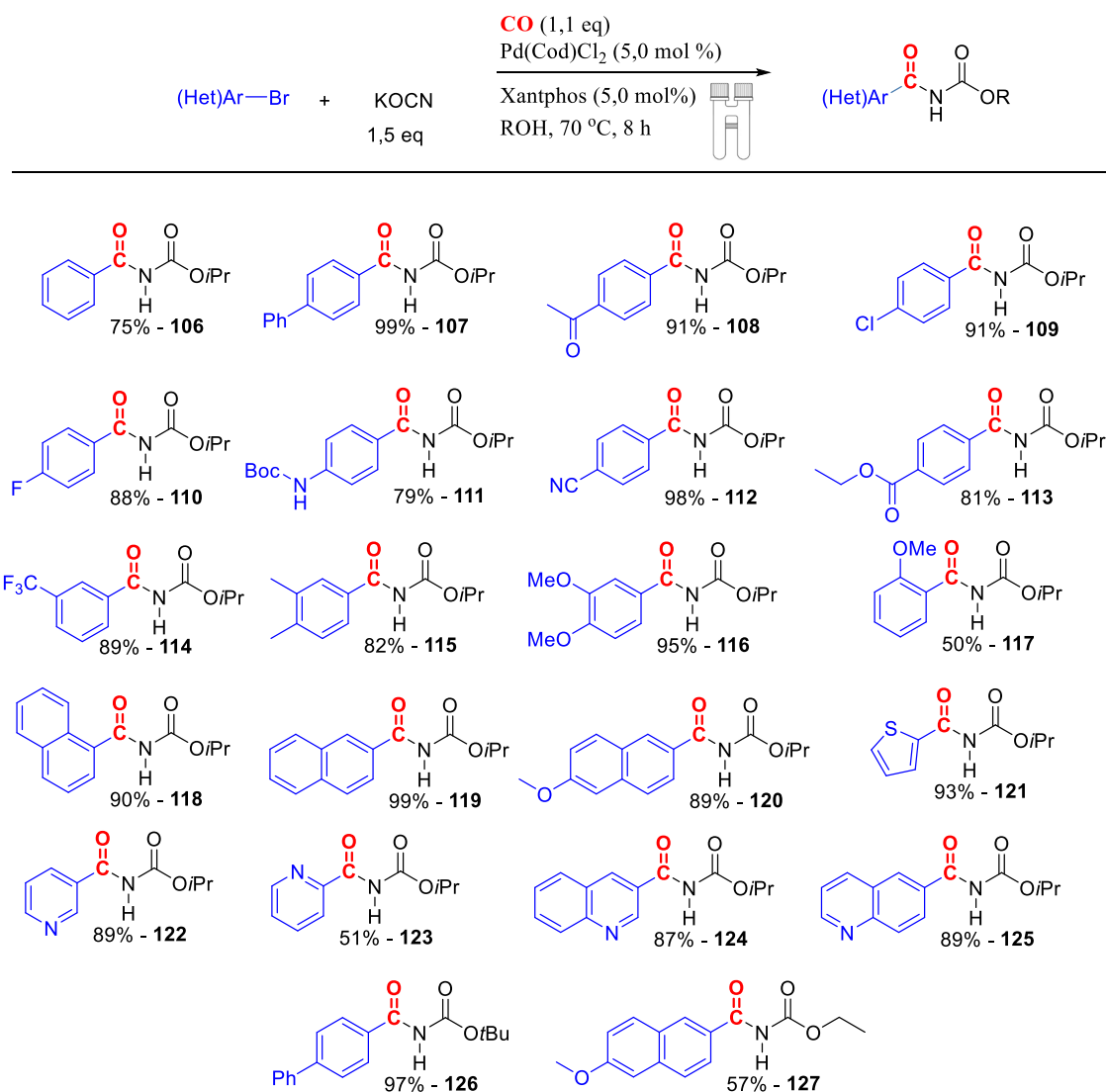
Foram empregados na investigação do escopo reacional brometos heteroaromáticos, como tiofeno, quinolinas e piridinas e todos foram satisfatoriamente transformados nos produtos desejados **121-125**.

Por fim, decidiu-se utilizar os álcoois *tert*-butílico e etílico como nucleófilos e solventes na metodologia de obtenção de *N*-acilcarbamatos.

O nucleófilo com maior impedimento estérico, o álcool *tert*-butílico, formou o produto **126** em rendimento quase quantitativo, mas foi necessário o uso do precatalisador discutido anteriormente, uma vez que possibilita a redução da temperatura do meio reacional para 50°C.

O uso de álcool etílico como nucleófilo e solvente, por sua vez, resultou em apenas 57% de rendimento do produto **127**. Análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do bruto reacional dessa última reação permitiu a identificação do éster etílico como subproduto reacional derivado do acoplamento direto entre brometo de arila, monóxido de carbono e nucleófilo (alcoxicarbonilação) justificando a redução do rendimento do produto **127**.

Esquema 26 - Síntese de *N*-acilcarbamatos via reação de carbonilação catalisada por paládio.



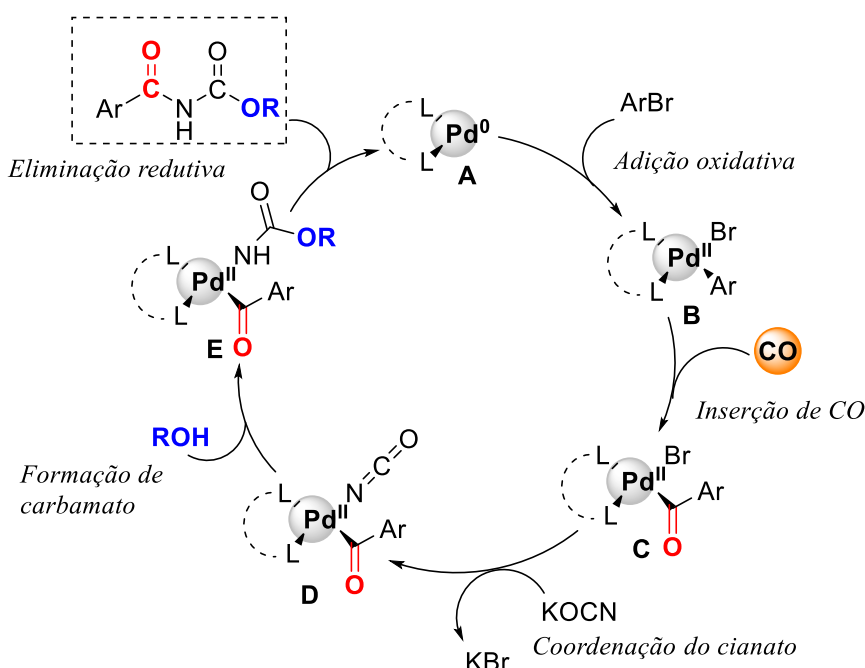
Fonte: adaptado de (YIN *et al.*, 2015).

No reator referente a formação de monóxido de carbono foram empregados 0,55 mmol de COgen (referente a 1,1 eq de CO formado no aparato usado), 1,0 mol % de catalisador Pd(Cod)Cl<sub>2</sub>, 1,0 mol % do ligante fosfínico HBF<sub>4</sub>P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>, 2,0 equivalentes da base (C<sub>12</sub>NMe) em dioxano, 70°C por 8h.

O ciclo mecanístico sugerido para essa metodologia apresenta-se no esquema 27. Observa-se, inicialmente, as etapas clássicas de adição oxidativa (**A** para **B**), inserção de CO (**B** para **C**) e trocas de ligantes com KOCN para fornecer o complexo **D**.

Existem algumas explicações na literatura que abordam a dificuldade encontrada por complexos do tipo **D** sofrerem eliminação redutiva, como a presença de dois grupos retiradores de elétrons que retardam essa etapa de eliminação redutiva. Essa dificuldade favorece a adição do álcool ao carbono do cianato produzindo o complexo **E** e favorece a obtenção dos produtos *N*-acil carbamatos via eliminação redutiva para regenerar a espécie ativa do catalisador de paládio e concluir o ciclo catalítico.

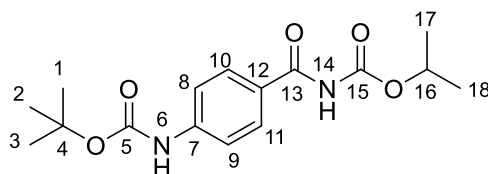
Esquema 27 - Ciclo mecanístico proposto para a síntese de *N*-acil carbamatos via carbonilação catalisada por paládio.



Fonte: adaptado de (YIN *et al.*, 2015).

Devido as similaridades estruturais dos compostos aqui abordados, será analisada a caracterização do composto **111** *N*-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino) benzoilcarbamato de isopropila).

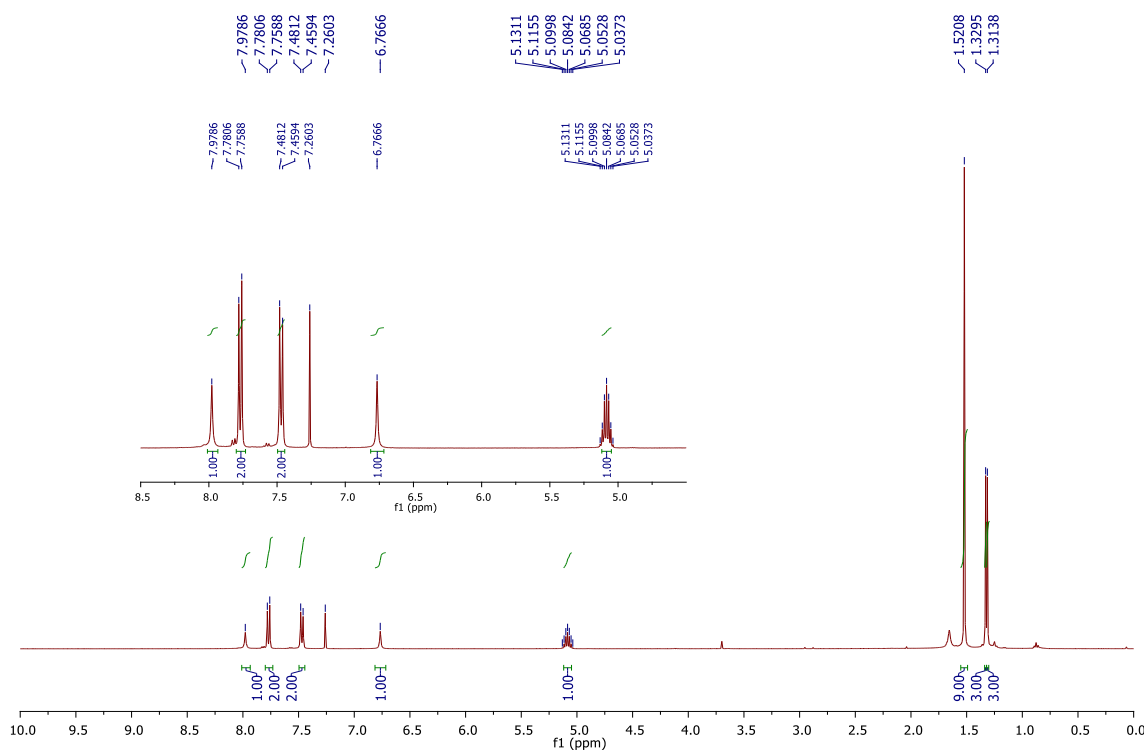
O produto **111** (figura 30) foi obtido como um sólido branco em 79% de rendimento via metodologia de carbonilação catalisada por paládio discutida anteriormente e purificado através de cromatografia em coluna flash (eluente: acetato de etila 6: 4 pentano).

Figura 30 - Estrutura química do composto **111**

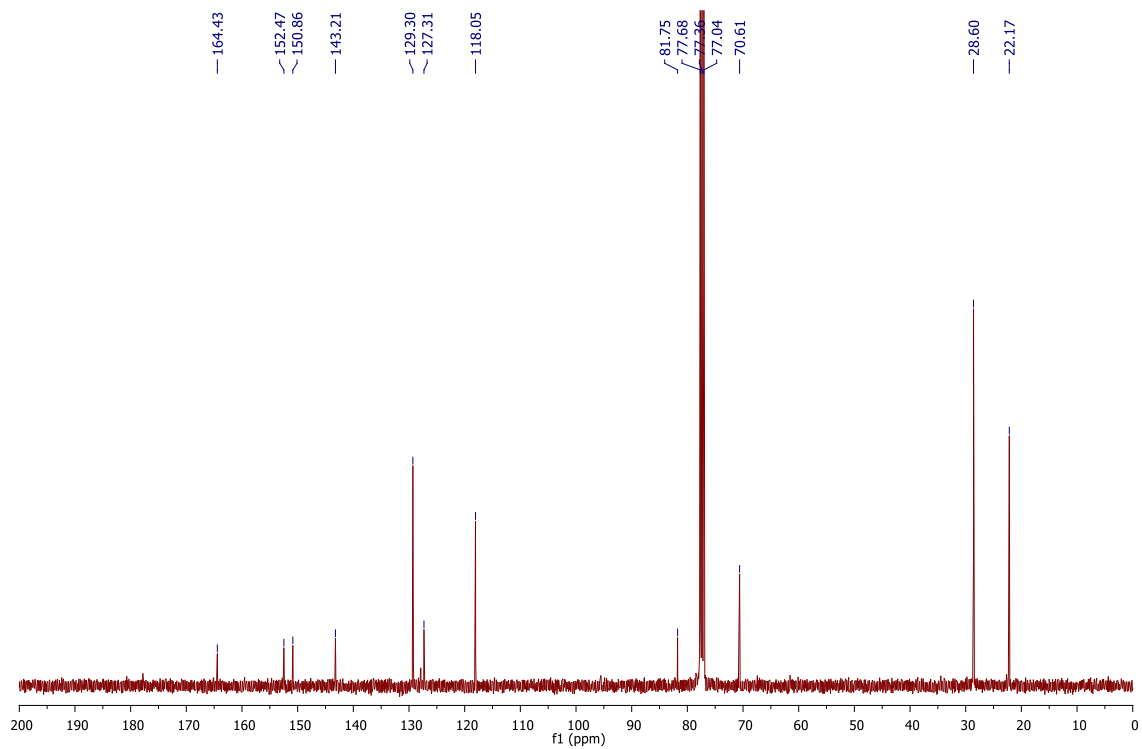
Fonte: a própria autora do trabalho.

A figura 31 mostra o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **111** onde observa-se um sinal largo em  $\delta$  7,98 ppm referente a H-14, um duplete centrado em  $\delta$  7,77 ppm ( $J = 8,8$  Hz) referente ao hidrogênio H8 e H9 e um duplete ( $J = 8,8$  Hz) em  $\delta$  7,47 ppm devido a presença de H10 e H11. Em  $\delta$  6,77 ppm, há um sinal largo correspondente a H-6 (NH). Observa-se também um septeto em  $\delta$  5,08 ppm ( $J = 8,8$  Hz) referente a H-16 e um simpleto referente aos hidrogênios metílicos H-1, H-2 e H-3 em  $\delta$  1,52 ppm. Por fim, nota-se um duplete centrado em referentes aos hidrogênios H-17 e H-18 em  $\delta$  1,32 ppm ( $J = 6,0$  Hz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **111** (figura 32) observam-se sinais em  $\delta$  164,4 e  $\delta$  150,9 ppm referentes às carbonilas C-13 e C-15, respectivamente. Os sinais referentes aos carbonos da unidade aromática podem ser verificados em  $\delta$  143,2;  $\delta$  129,3;  $\delta$  127,3 e  $\delta$  118,1 ppm. Os sinais correspondentes aos carbonos C-4 e C-16 podem ser observados em  $\delta$  81,8 e  $\delta$  70,6 ppm, respectivamente.

Figura 31- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **111**.

Fonte: a própria autora do trabalho.

Figura 32- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **111**.

Fonte: a própria autora do trabalho.

## 2.5 Parte experimental

### 2.5.1 Materiais e métodos

Todos os reagentes obtidos comercialmente foram utilizados sem prévia purificação.

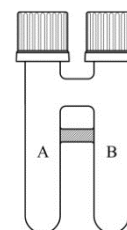
Para análise de pureza e andamento reacional foi empregada a cromatografia em camada delgada (CCD). Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica gel do tipo flash (230-400 mesh, Sigma-Aldrich). Como reveladores foram usadas lâmpadas ultravioleta (UV) e vapores de iodo.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$  foram obtidos em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz, 100 MHz e 367 MHz em um espectrômetro Varian Mercury 400 MHz na Universidade de Aarhus (Dinamarca).

Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em parte por milhão (ppm) relativo ao pico residual do solvente.

Os espectros de massas de alta resolução LC-MS TOF (ES) foram obtidos na Universidade de Aarhus (Dinamarca).

Todas as reações de carbonilação foram realizadas no aparato “two-chamber system” (reatores de duas vias - volume total de 20,0 mL) dentro de uma “glove box” sob atmosfera de argônio e corretamente fechadas com tampa de rosca e selo de silicone Teflon®.



### 2.5.2 Síntese e caracterização dos ésteres ativos obtidos via alcóxicarbonilação catalisada por paládio

#### 2.5.2.1 Metodologia geral para a síntese dos ésteres ativos via acoplamento de haletos de arila com *N*-hidroxisuccinimida (NHS)

O reator A da vidraria “two-chamber system” foi preenchido com 0,015 mmol de  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , 0,015 mmol de  $\text{HBF}_4\text{P}^t\text{Bu}_3$ , 0,60 mmol de COgen (cloreto de 9-metilfluoreno-9-carbonila), 3 mL de dioxano e 1,2 mmol de base ( $\text{Ci}_2\text{NMe}$ ), nessa ordem.

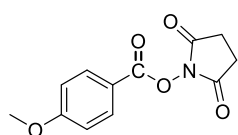
No reator B, relativo a reação de carbonilação, adicionou-se na sequência 0,50 mmol do haleto de arila, 0,53 mmol de *N*-hidroxisuccinimida (NHS), 0,015 mmol de

[{Pd(cinamil)Cl}2], 0,03 mmol de HBF<sub>4</sub>P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub> em 3,0 mL de tolueno e 0,75 mmol de C<sub>12</sub>NMe.

Após o sistema ser corretamente selado e retirado da “glove box”, o meio reacional foi deixado sob aquecimento a 95°C e agitação por 16h. Após esse tempo, o sistema foi retirado do aquecimento e uma alíquota de 40 µL do bruto reacional foi retirada para análise por RMN de <sup>1</sup>H empregando-se clorofórmio deuterado como solvente.

O bruto da reação de carbonilação contido no reator B foi transferido para um balão de 10 mL e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Por fim, os produtos foram purificados por cromatografia em coluna flash.

#### Composto 65: 4-metoxibenzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila



Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

Rendimento: 88%

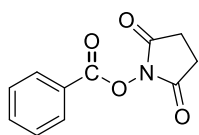
Sólido branco - Faixa de fusão: 140-141 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 2,89 (s, 4H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169,8; 165,3; 161,8; 133,2; 117,4; 114,5; 55,9; 26,0.

**EMAR** (ESI TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculada para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>Na 272,0529; encontrada: 272,0531.

#### Composto 66: benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila



Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

Rendimento: 88%

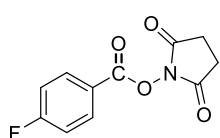
Sólido branco - Faixa de fusão: 137-138 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,91 (s, 4H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169,6; 162,2; 135,3; 130,9; 129,2; 125,5; 26,0.

**EMAR** (ESI TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculada para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>Na 242,0424; encontrada: 242,0427.



**Composto 67: 4-fluorobenzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**

Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

Rendimento: 80%

Sólido branco - Faixa de fusão: 112-113 °C

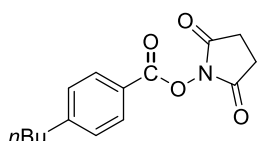
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,19-8,15 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 2,91 (s, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,1; 166,9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 256,0$  Hz); 160,9;

133,4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 10,0$  Hz); 121,4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3,0$  Hz); 116,3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22,0$  Hz); 25,7.

**RMN de  $^{19}\text{F}$**  (366,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -101,3.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_4\text{Na}$  260,0330; encontrada: 260,0313.

**Composto 68: 4-butilbenzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**

Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

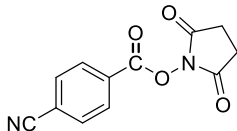
Rendimento: 75%

Sólido branco - Faixa de fusão: 65-66 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,03 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,30 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 2,68 (s, 4H); 2,89 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 1,63-1,59 (m, 2H); 1,35 (m, 2H); 0,92 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,7; 162,2; 151,3; 130,9; 129,3; 122,7; 36,2; 33,4; 25,9; 22,5; 14,1.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$  298,1050; encontrada: 298,1052.

**Composto 69: 4-cianobenzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**

Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

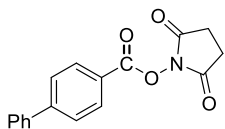
Rendimento: 72%

Sólido branco - Faixa de fusão: 239-240 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,24 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,84 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 2,93 (s, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,1; 160,9; 132,9; 131,3; 129,4; 118,7; 117,7; 26,0.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  267,0376; encontrada: 267,0371.

**Composto 70: bifenil-4-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**

Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

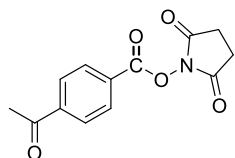
Rendimento: 84%

Sólido branco - Faixa de fusão: 208-209 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,23 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,73 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,64 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 7,51-7,41 (m, 3H); 2,94 (s, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,6; 162,1; 148,0; 139,8; 131,5; 129,4; 128,9; 127,8; 127,7; 124,1; 26,1.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Na}$  318,0737; encontrada: 318,0739.

**Composto 71: 4-acetilbenzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**

Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

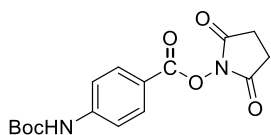
Rendimento: 78%

Sólido branco - Faixa de fusão: 114-115 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,22 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 8,06 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 2,92 (s, 4H); 2,65 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 197,4; 169,3; 161,5; 141,9; 131,2; 129,1; 128,8; 27,2; 26,0.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{Na}$  284,0529; encontrada: 284,0539.

**Composto 72: 4-(terc-butoxicarbonilamino)benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**

Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

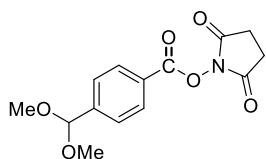
Rendimento: 89%

Sólido branco - Faixa de fusão: 177-178 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,05 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,50 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 6,76 (sl, 1H); 2,90 (s, 4H); 1,54 (s, 9H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,7; 161,7; 152,2; 144,9; 132,5; 119,1; 117,8; 81,9; 28,6; 26,0.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$  357,1057; encontrada: 357,1064.

**Composto 73: 4-(dimetoximetil)benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**

Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

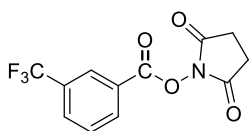
Rendimento: 82%

Sólido branco - Faixa de fusão: 108-109 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,14 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,61 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 5,48 (s, 1H); 3,32 (s, 6H); 2,91 (s, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,5; 161,9; 145,5; 130,9; 127,7; 125,4; 102,2; 52,9; 26,0.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{K}]^+$  calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{K}$  332,0531; encontrada: 332,0552.

**Composto 74: 3-(trifluorometil)benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**

Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

Rendimento: 82%

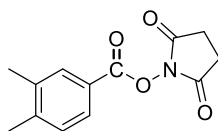
Sólido branco - Faixa de fusão: 96-97 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,40 (s, 1H); 8,33 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,95 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,69 (dd,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 2,93 (s, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,2; 161,1; 134,0; 132,2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 33,0$  Hz); 131,7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3,0$  Hz); 130,0; 127,8 (q,  $J_{\text{C-F}} = 4,0$  Hz); 126,5; 123,6 (q,  $J_{\text{C-F}} = 271,0$  Hz); 26,0.

**RMN de  $^{19}\text{F}$**  (366,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -62,9.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_4\text{Na}$  310,0298; encontrada: 310,0298.

**Composto 75: 3,4-(dimetil)benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**

Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

Rendimento: 90%

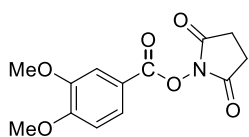
Sólido branco - Faixa de fusão: 157-158 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,90 (s, 1H); 7,87 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,26 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 2,90 (s, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,32 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,8; 161,2; 145,2; 137,7; 131,8; 130,5; 128,6; 122,9; 26,0, 20,6; 20,0.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  calculada para  $C_{13}H_{13}NO_4Na$  270,0737; encontrada: 270,0735.

**Composto 76: 3,4-(dimetoxi)benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**



Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

Rendimento: 95%

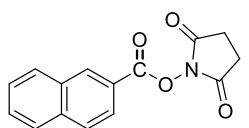
Sólido branco - Faixa de fusão: 178-179 °C

**RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,82 (dd,  $J = 8,4$ ; 1,2 Hz, 1H); 7,56 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H); 6,93 (d, 8,4 Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 2,90 (s, 4H).

**RMN de  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,8; 161,9; 155,0; 149,2; 125,7; 117,4; 112,8; 110,9; 56,5; 56,4; 25,9.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  calculada para  $C_{13}H_{13}NO_6Na$  302,0635; encontrada: 302,0637.

**Composto 77: 2-naftoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**



Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

Rendimento: 83%

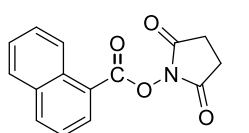
Sólido branco - Faixa de fusão: 164-165 °C

**RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,77 (s, 1H); 8,08 (dd,  $J = 8,8$ , 2,0 Hz, 1H), 7,99-7,90 (m, 3H); 7,69-7,58 (m, 2H); 2,93 (s, 4H).

**RMN de  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.7, 162.4, 136.6, 133.3, 132.6, 129.9, 129.7, 129.2, 128.2, 127.5, 125.4, 122.5, 26.0.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  calculada para  $C_{15}H_{11}NO_4Na$  292,0580; encontrada: 292,0579.

**Composto 78: 1-naftoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**



Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

Rendimento: 76%

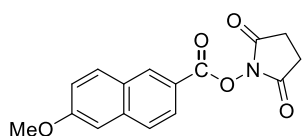
Sólido branco - Faixa de fusão: 140-141 °C

**RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,80 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 8,45 (dd,  $J = 7,2$ , 1,2 Hz, 1H), 8,14 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,68-7,65 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H); 2,95 (s, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,7; 162,4; 135,8; 133,9; 132,1; 131,7; 129,0; 128,9; 127,1; 125,5; 124,7; 121,8; 26,0.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{Na}$  292,0580; encontrada: 292,0579.

**Composto 79: 6-metoxi-2-naftoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**



Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

Rendimento: 83%

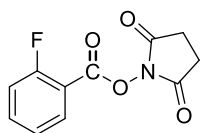
Sólido branco - Faixa de fusão: 199-200 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,66 (s, 1H); 8,04 (dd,  $J = 8,4, 1,6$  Hz, 1H); 7,86 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 7,80 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 7,23 (dd,  $J = 9,2, 2,4$  Hz, 1H); 7,17 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 2,93 (s, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,8; 162,5; 160,8; 138,5; 133,0; 131,6; 128,0; 127,7; 126,3; 120,6; 120,1; 106,2; 55,8; 26,1.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{Na}$  322,0686; encontrada: 322,0687.

**Composto 80: 2-fluorobenzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**



Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

Rendimento: 76%

Sólido branco - Faixa de fusão: 109-110 °C

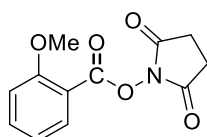
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,10-8,06 (m, 1H); 7,69-7,64 (m, 1H); 7,31-7,20 (m, 2H); 2,91 (s, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,3; 161,9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 262,8$  Hz); 159,6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 4,2$  Hz); 137,1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 9,2$  Hz); 133,0; 124,8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 4,8$  Hz); 117,7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21,5$  Hz); 114,2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 9,9$  Hz); 26,0.

**RMN de  $^{19}\text{F}$**  (366,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -105,2.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_4\text{Na}$  260,0330; encontrada: 260,0326.

**Composto 81: 2-metoxibenzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**



Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

Rendimento: 64%

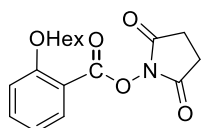
Sólido branco - Faixa de fusão: 179-180 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,05 (dd,  $J = 8,0$  Hz, 1,6, 1H); 7,62-7,57 (m, 1H); 7,05-7,01 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 2,88 (s, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,8; 161,0; 160,7; 136,3; 133,1; 120,6; 114,3; 112,5; 56,4; 26,0.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{Na}$  272,0529; encontrada: 272,0533.

**Composto 82: 2-(hexiloxi)benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**



Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

Rendimento: 70%

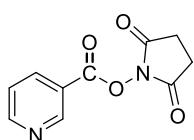
Sólido branco - Faixa de fusão: 66-67 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,02 (dd,  $J = 8,0$ , 2,0 Hz, 1H); 7,58-7,53 (m, 1H); 7,02-6,98 (m, 2H); 4,05 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 2,88 (s, 4H); 1,83 (m, 2H); 1,33-1,29 (m, 2H); 0,89 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,8; 160,7; 160,6; 136,1; 133,0; 120,4; 114,6; 113,5; 69,4; 31,8; 29,3; 26,0; 25,8; 22,9; 14,3.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}$  342,1312; encontrada: 342,1314.

**Composto 83: nicotinato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**



Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

Rendimento: 59%

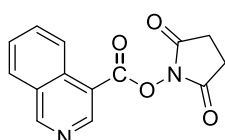
Sólido branco - Faixa de fusão: 137-138 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,33 (dd,  $J = 2,0$ , 0,8 Hz, 1H); 8,90 (dd,  $J = 4,8$ , 1,6 Hz, 1H); 8,39 (dt,  $J = 8,0$ , 2,0 Hz, 1H); 7,49-7,46 (m, 1H); 2,92 (s, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,2; 161,1; 155,5; 151,8; 138,1; 123,9; 121,9; 26,0.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_5$  221,0557; encontrada: 221,0448.

**Composto 84: isoquinolina-4-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**



Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

Rendimento: 91%

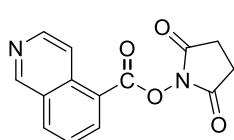
Sólido branco - Faixa de fusão: 172-173 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9,45 (s, 1H); 9,37 (s, 1H); 8,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,88-7,84 (m, 1H); 7,73-7,69 (m, 1H); 2,95 (s, 4H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169,5; 161,8; 159,0; 148,1; 133,9; 133,5; 128,9; 128,7; 128,6; 124,8; 116,4; 26,0.

**EMAR** (ESI TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> calculada para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na 293,0533; encontrada: 293,0513.

**Composto 85: isoquinolina-5-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**



Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

Rendimento: 94%

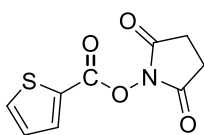
Sólido branco - Faixa de fusão: 202-203 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9,34 (s, 1H); 8,69-8,60 (m, 3H); 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,95 (s, 4H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169,6; 161,4; 153,5; 146,1; 136,2; 135,6; 134,7; 129,1; 126,4; 120,9; 118,2; 26,0.

**EMAR** (ESI TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 271,0713; encontrada: 271,0713.

**Composto 86: tiofeno-5-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**



Eluente usado na purificação: acetona 2:8 pentano

Rendimento: 70%

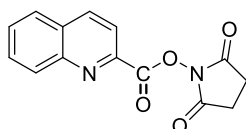
Sólido branco - Faixa de fusão: 157-158 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,03 (dd, *J* = 4,0, 1,2 Hz, 1H); 7,78 (dd, *J* = 4,8, 1,2 Hz, 1H); 7,21-7,19 (m, 1H); 2,90 (s, 4H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169,4; 157,7; 136,9; 136,0; 128,7; 127,3; 26,0.

**EMAR** (ESI TOF) *m/z*: [M+K]<sup>+</sup> calculada para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>K 263,9727; encontrada: 263,9748.

**Composto C<sup>12</sup>-103: quinolina-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila**



Eluente usado na purificação: acetona 3:7 pentano

Rendimento: 51%

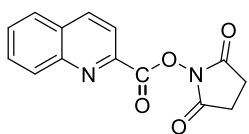
Sólido branco - Faixa de fusão: 172-173 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,35 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 8,30 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 8,20 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,90 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,82-7,80 (m, 1H); 7,71-7,68 (m, 1H); 2,94 (s, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,2; 161,0; 148,1; 137,9; 131,3; 131,1; 130,1; 129,9; 127,9; 121,9; 26,1.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4$  271,0713; encontrada: 271,0738.

### Composto $\text{C}^{13}$ -103: [ $\text{C}^{13}$ ]- quinolina-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila



Eluente usado na purificação: acetona 3:7 pentano

Rendimento: 50%

Sólido branco - Faixa de fusão: 172-173 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,37 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 8,32 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 8,22 (dd,  $J = 8,4, 1,6$  Hz, 1H); 7,92 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,86-7,82 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H); 2,95 (s, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 161,1 ( $-\text{COO}-$   $^{13}\text{C}$  enriquecido).

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4$  271,0713; encontrada: 271,0734.

#### 2.5.2.2 Síntese e caracterização do composto $\text{C}^{12}$ -104: Quinolina-2-carbonil-L-asparagina

Em um balão foram adicionados 0,56 mmol do composto  $\text{C}^{12}$ -103 (quinolina-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila) e 0,62 mmol de L-asparagina solubilizados em uma mistura de 7,5 mL de água, 11,0 mL de metanol e 400  $\mu\text{L}$  de acetona.

Ao meio reacional foram adicionados 1,35 mmol de  $\text{Et}_3\text{N}$  e a reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 12 h.

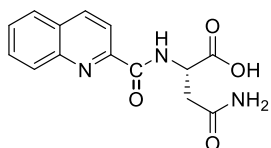
Após identificar total conversão dos materiais de partida em produto por CCD, adicionou-se 50,0 mL de acetato de etila e o pH da fase aquosa ajustado para 1,0 via adição de HCl 2M. Realizou-se extração líquido-líquido da fase aquosa com acetato de



etila (3 x 70,0 mL) e, em seguida, extração líquido-líquido da fase aquosa com diclorometano (2 x 70,0 mL).

As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaCl. Adicionou-se Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> na fase orgânica, que foi filtrada e a mistura de solvente evaporada sob pressão reduzida.

O sólido obtido foi lavado com diclorometano gelado (3 x 2,0 mL) e filtrado para fornecer o produto como um sólido incolor.



Rendimento: 87%

Sólido incolor - Faixa de fusão: 198-199 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 12,85 (sl, 1H); 9,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,89 (ddd, *J* = 8,4 Hz; 6,8 Hz, 1,6 Hz, 1H); 7,74 (ddd, *J* = 8,0 Hz; 6,8 Hz; 0,08 Hz, 1H); 7,52 (sl, 1H); 7,01 (sl, 1H); 4,83 (dt, *J* = 8,6; 5,3 Hz; 1H); 2,87 (dd, *J* = 16,0 Hz; 6 Hz, 1H); 2,74 (dd, *J* = 16 Hz; 4,8 Hz, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 173,0; 172,3; 163,9; 149,9; 146,4; 138,6; 131,1; 129,7; 129,4; 128,7; 128,6; 119,0; 49,3; 36,8.

**EMAR** (ESI TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 288,0979; encontrada: 288,0979.

#### 2.5.2.3 Composto C<sup>13</sup>-104: Quinolina-2-carbonil-L-asparagina

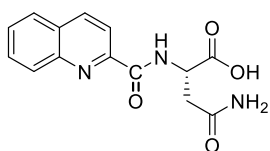
Em um balão foram adicionados 0,16 mmol do composto C<sup>13</sup>-103 (quinolina-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila) e 0,18 mmol de L-asparagina solubilizados em uma mistura de 2,2 mL de água, 3,3 mL de metanol e 100 μL de acetona.

Ao meio reacional foram adicionados 0,39 mmol de Et<sub>3</sub>N e a reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 12 h.

Após identificar total conversão dos materiais de partida em produto por CCD, adicionou-se 50,0 mL de acetato de etila e o pH da fase aquosa ajustado para 1,0 via adição de HCl 2M. Realizou-se extração líquido-líquido da fase aquosa com acetato de etila (3 x 20,0 mL) e, em seguida, extração líquido-líquido da fase aquosa com diclorometano (2 x 20,0 mL).

As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaCl. Adicionou-se Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> na fase orgânica, que foi filtrada e a mistura de solvente evaporada sob pressão reduzida.

O sólido obtido foi lavado com diclorometano gelado (3 x 1,0 mL) e filtrado para fornecer o produto como um sólido sem cor.



Rendimento: 87%

Sólido sem cor - Faixa de fusão: 198-199 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 12,85 (sl, 1H); 9,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,89 (ddd, *J* = 8,4 Hz; 6,8 Hz; 1,6 Hz, 1H); 7,74 (ddd, *J* = 8,0 Hz; 6,8 Hz; 0,08 Hz, 1H); 7,52 (sl, 1H); 7,01 (sl, 1H); 4,83 (m, 1H); 2,87 (dd, *J* = 16 Hz; 6 Hz; 1H), 2,74 (dd, *J* = 16 Hz; 4,8 Hz; 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 163.4 (–COO– <sup>13</sup>C enriquecido).

**EMAR** (ESI TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 289,1012; encontrada: 288,1015.

#### 2.5.2.4 Metodologia geral para a síntese dos ésteres ativos via acoplamento de haletos de arila com pentafluorofenol

O reator A da vidraria “two-chamber system” foi preenchido com 0,015 mmol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 0,015 mmol de HBF<sub>4</sub>P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>, 0,60 mmol de COgen (cloreto de 9-metilfluoreno-9-carbonila), 3,0 mL de dioxano e 1,2 mmol de base (C<sub>i</sub><sub>2</sub>NMe), nessa ordem.

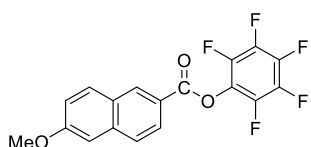
No reator B, relativo a reação de carbonilação, adicionou-se na sequência 0,50 mmol do haleto de arila, 0,53 mmol de pentafluorofenol, 0,015 mmol de [{Pd(cinamil)Cl}<sub>2</sub>], 0,03 mmol de HBF<sub>4</sub>P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub> em 3,0 mL de tolueno e 0,75 mmol de C<sub>i</sub><sub>2</sub>NMe.

Após o sistema ser corretamente selado e retirado da “glove box”, o meio reacional foi deixado sob aquecimento (95°C) e agitação por 16h. Após esse tempo, o sistema foi retirado do aquecimento e uma alíquota de 40,0 μL do bruto reacional foi

retirado para análise por RMN de  $^1\text{H}$  empregando-se clorofórmio deuterado como solvente.

O bruto da reação de carbonilação contido no reator B foi transferido para um balão de 10,0 mL e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Por fim, os produtos foram purificados por cromatografia em coluna flash.

### Composto 91: 6-Metoxi-2-naftoato de perfluorofenila



Eluente usado na purificação: diclorometano 2:8 pentano

Rendimento: 98%

Sólido branco - Faixa de fusão: 98-99 °C

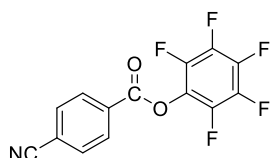
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,72 (s, 1H); 8,12 (dd,  $J = 8,4, 1,6$  Hz, 1H); 7,90 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 7,84 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 7,25 (dd,  $J = 8,8; 2,4$  Hz, 1H); 7,20 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 3,98 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 163,2; 160,8; 138,5; 133,1; 131,6; 128,2; 127,8; 126,5; 122,0; 120,6; 106,2; 55,8.

**RMN de  $^{19}\text{F}$**  (366,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -152,39 a -152,49 (m, 2F), -158,21 (t,  $J = 23,2$  Hz, 1F); -162,38 a -162,53 (m, 2F).

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{O}_3$  369,0545; encontrada: 369,0534.

### Composto 92: 4-Cianobenzoato de perfluorofenila



Eluente usado na purificação: diclorometano 3:7 pentano

Rendimento: 78%

Sólido branco - Faixa de fusão: 115-116 °C

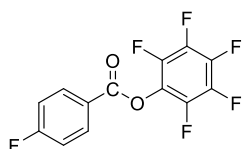
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,32 (dd,  $J = 8,4; 1,6$  Hz, 2H); 7,86 (dd,  $J = 8,4, 2,0$  Hz, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 161,5; 133,0; 131,5; 131,1; 118,5; 117,8.

**RMN de  $^{19}\text{F}$**  (366,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -152,23 a -152,32 (m, 2F), -156,77 (t,  $J = 23,2$  Hz, 1F), -161,53 a -161,69 (m, 2F).

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_5\text{F}_5\text{NO}_2$  314,0235; encontrada: 314,0249.

### Composto 93: 4-Fluorobenzoato de perfluorofenila



Eluente usado na purificação: diclorometano 1:9 pentano

Rendimento: 71%

Sólido branco - Faixa de fusão: 61-62 °C

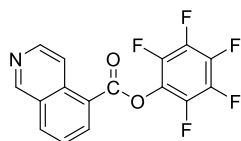
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,25-8,22 (m, 2H); 7,26-7,20 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167,2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 255,8$  Hz); 161,9; 133,9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 9,7$  Hz, 2C); 123,5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 6,0$  Hz); 116,6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22,1$  Hz, 2C); 25,7.

**RMN de  $^{19}\text{F}$**  (366,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -101,92 (s, 1F); -152,46 a -152,56 (m, 2F); -157,73 (t,  $J = 22,8$  Hz, 1F); -162,13 a -162,28 (m, 2F).

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{K}]^+$  calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_4\text{F}_6\text{O}_2\text{K}$  344,9753; encontrada: 344,9743.

#### Composto 94: Isoquinolina-5-carboxilato de perfluorofenila



Eluente usado na purificação: diclorometano 3:7 pentano

Rendimento: 99 %

Sólido branco - Faixa de fusão: 142-143 °C

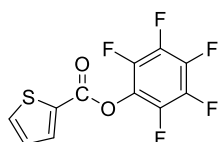
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,38 (dd,  $J = 5,2; 1,2$  Hz, 1H); 8,78-8,72 (m, 3H), 8,33 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,77 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 161,7; 153,3; 145,9; 136,4; 135,4; 134,7; 128,9; 126,2; 122,1; 117,9.

**RMN de  $^{19}\text{F}$**  (366,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -152,30 a -152,39 (m, 2F); -157,34 (t,  $J = 22,8$  Hz, 1F); -161,86 a -162,01 (m, 2F).

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{F}_5\text{NO}_2$  340,0391; encontrada: 340,0387.

#### Composto 95: Tiofeno-5-carboxilato de perfluorofenila



Eluente usado na purificação: diclorometano 3:7 pentano

Rendimento: 69 %

Sólido branco - Faixa de fusão: 46-47 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,06 (dd,  $J = 5,2; 1,2$  Hz, 1H); 7,78 (dd,  $J = 6,0; 1,2$  Hz, 1H); 7,24-7,22 (m, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 158,2; 136,8; 135,7; 129,9; 128,8.

**RMN de  $^{19}\text{F}$**  (366,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -152,20 a -152,39 (m, 2F); -157,67 (t,  $J = 22,8$  Hz, 1F); -162,16 a -162,31 (m, 2F).

**EMAR:** Não foi possível identificar o pico com razão carga massa para o composto **95**, possivelmente devido sua rápida hidrólise em solução. Entretanto, quando **95** (2,0 mg) e KOH (5,0 mg) foram deixados sob agitação em uma solução MeCN/H<sub>2</sub>O (1:1) a temperatura ambiente até total hidrólise do éster ativo, a presença dos correspondentes ácido tiofeno-2-carboxílico e perfluorofenol foram evidenciados por EMAR.

**EMAR** (ESI TOF) m/z: [M]<sup>-</sup> calculada para ácido tiofeno-2-carboxílico C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 126,9859; encontrada: 126,9857. **EMAR** (ESI TOF) m/z: [M]<sup>-</sup> calculada para perfluorofenol C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>O 182,9875; encontrada: 182,9880.

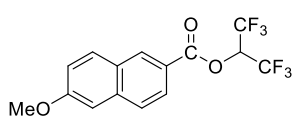
#### 2.5.2.5 Metodologia geral para a síntese dos ésteres ativos via acoplamento de haletos de arila com hexafluoroisopropanol

O reator A da vidraria “two-chamber system” foi preenchido com 0,015 mmol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 0,015 mmol de HBF<sub>4</sub>P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>, 0,75 mmol de COgen (cloreto de 9-metilfluoreno-9-carbonila), 3,0 mL de dioxano e 1,2 mmol de base (C<sub>12</sub>NMe), nessa ordem.

No reator B, relativo a reação de carbonilação, adicionou-se na sequência 0,50 mmol do haleto de arila, 1,25 mmol de hexafluoroisopropanol, 0,015 mmol de [{Pd(cinamil)Cl}<sub>2</sub>], 0,03 mmol de HBF<sub>4</sub>P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub> em 3,0 mL de tolueno e 0,75 mmol de C<sub>12</sub>NMe.

Após o sistema ser corretamente selado e retirado da “glove box”, o meio reacional foi deixado sob aquecimento a 95°C e agitação por 16h. Após esse tempo, o sistema foi retirado do aquecimento e uma alíquota de 40,0 µL do bruto reacional foi retirado para análise de RMN por <sup>1</sup>H empregando-se clorofórmio deuterado como solvente.

O bruto da reação de carbonilação contido no reator B foi transferido para um balão de 10,0 mL e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Por fim, os produtos foram purificados por cromatografia em coluna flash.

**Composto 96: 6-Metoxi-2-naftoato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila**

Eluente usado na purificação: diclorometano 3:7 pentano

Rendimento: 84 %

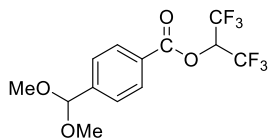
Sólido branco - Faixa de fusão: 64-65 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,61 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H); 8,05 (dd,  $J = 8,0$ ; 1,6 Hz, 1H); 7,89 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 7,81 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 7,24 (dd,  $J = 8,8$ ; 2,4 Hz, 1H); 7,18 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 6,10 (m, 1H); 3,98 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 163,9; 160,8; 138,5; 132,8; 131,6; 128,1; 127,7; 126,2; 121,9; 121,0 (q,  $J = 283,3$  Hz, 2C); 120,6; 106,1; 67,2 (spt,  $J = 34,4$  Hz, 1C); 55,8.

**RMN de  $^{19}\text{F}$**  (366,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -73,12 (d,  $J = 6,4$  Hz).

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{O}_3$  353,0607; encontrada: 353,0598.

**Composto 97: 4-(Dimetoximetil)-benzoato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila**

Eluente usado na purificação: diclorometano 3:7 pentano

Rendimento: 83 %

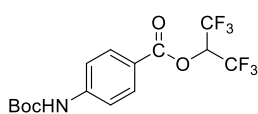
Sólido branco - Faixa de fusão: 51-52 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,12 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,62 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 6,02 (spt,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 3,34 (s, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 163,4; 145,5; 130,8; 127,7; 127,2; 120,9 (q,  $J = 283,2$  Hz, 2C); 102,3; 67,3 (spt,  $J = 34,6$  Hz, 1C), 52,9.

**RMN de  $^{19}\text{F}$**  (366,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -73,24 (d,  $J = 4,8$  Hz).

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{O}_4$  347,0713; encontrada: 347,0741.

**Composto 98: 4-(*tert*-butoxicarbonilamino) benzoato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila**

Eluente usado na purificação: diclorometano 3:7 pentano

Rendimento: 81 %

Sólido branco - Faixa de fusão: 62-63 °C

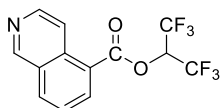
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,04 (dd,  $J = 6,8$ ; 2,0 Hz, 2H); 7,50 (dd,  $J = 7,2$ ; 2,0 Hz, 2H); 6,77 (sl, 1H); 5,99 (spt,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 1,54 (s, 9H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 163,1; 152,3; 144,8; 132,3; 121,0; 120,9 (q,  $J = 280,5$  Hz, 2C); 117,9; 82,0; 67,1 (spt,  $J = 34,4$  Hz, 1C); 28,6.

**RMN de  $^{19}\text{F}$**  (366,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -73,21.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{K}]^+$  calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{NO}_4\text{K}$  426,0537; encontrada: 426,0516.

**Composto 99: Isoquinolina-7-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila**



Eluente usado na purificação: Metanol 1:9 diclorometano

Rendimento: 93 %

Sólido branco - Faixa de fusão: 118-119 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,36 (s, 1H); 8,76–8,72 (m, 2H); 8,60 (dd,  $J = 7,6$ ; 1,2 Hz, 1H); 8,30 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,73 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 6,13 (spt,  $J = 6,0$  Hz, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 162,6; 153,7; 146,3; 136,4; 135,8; 134,9; 129,2; 126,5; 122,3; 120,9 (q,  $J = 280,5$  Hz, 2C); 118,2; 67,2 (spt,  $J = 34,6$  Hz, 1C).

**RMN de  $^{19}\text{F}$**  (366,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -72,99.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{NO}_2$  324,0454; encontrada: 324,0451.

*2.5.2.6 Metodologia geral para a síntese dos ésteres ativos via acoplamento de haletos de arila com p-nitrofenol*

O reator A da vidraria “two-chamber system” foi preenchido com 0,015 mmol de  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , 0,015 mmol de  $\text{HBF}_4\text{PtBu}_3$ , 0,75 mmol de COgen (cloreto de 9-metilfluoreno-9-carbonila), 3,0 mL de dioxano e 1,2 mmol de base ( $\text{C}_i_2\text{NMe}$ ), nessa ordem.

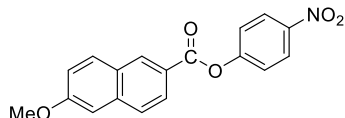
No reator B, relativo a reação de carbonilação, adicionou-se na sequência 0,50 mmol do haleto de arila, 0,75 mmol de p-nitrofenol, 0,015 mmol de  $[\{\text{Pd}(\text{cinamil})\text{Cl}\}_2]$ , 0,03 mmol de  $\text{HBF}_4\text{P}^i\text{Bu}_3$  em 3,0 mL de tolueno e 0,75 mmol de  $\text{C}_i_2\text{NMe}$ .

Após o sistema ser corretamente selado e retirado da “glove box”, o meio reacional foi deixado sob aquecimento a 95°C e agitação por 16h. Após esse tempo, o sistema foi retirado do aquecimento e uma alíquota de 40,0  $\mu\text{L}$  do bruto reacional foi

retirado para análise por RMN de  $^1\text{H}$  empregando-se clorofórmio deuterado como solvente.

O bruto da reação de carbonilação contido no reator B foi transferido para um balão de 10,0 mL e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Por fim, os produtos foram purificados por cromatografia em coluna flash.

#### Composto 100: 6-Metoxi-2-naftoato de 4-nitrofenila



Eluente usado na purificação: diclorometano 3:7 pentano

Rendimento: 80 %

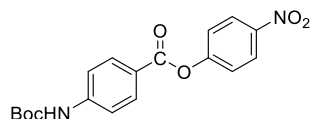
Sólido branco - Faixa de fusão: 161-162 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,70 (s, 1H); 8,34 (dd,  $J = 7,2; 2,4$  Hz, 2H); 8,13 (dd,  $J = 8,8; 2,0$  Hz, 1H); 7,90 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 7,84 (d,  $J = 8,8$ , 1H); 7,46 (dd,  $J = 6,8; 2,0$  Hz, 2H); 7,25 (dd,  $J = 8,8; 2,4$  Hz, 1H); 7,20 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 3,98 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 128,2; 127,7; 126,4; 125,6; 123,7; 123,0; 120,5; 106,2; 55,8.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_5$  324,0866; encontrada: 324,0884.

#### Composto 101: 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)benzoato de 4-nitrofenila



Eluente usado na purificação: diclorometano.

Rendimento: 96 %

Sólido branco - Faixa de fusão: 185-186 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,31 (dd,  $J = 7,2; 2,4$  Hz, 2H); 8,12 (dd,  $J = 6,8; 1,6$  Hz, 2H); 7,53 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,41 (dd,  $J = 6,8; 2,0$  Hz, 2H); 6,78 (sl, 1H), 1,54 (s, 9H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 164,1; 156,2; 152,4; 145,6; 144,3; 132,1; 125,6; 123,0; 122,8; 117,9; 81,9; 28,6.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{K}]^+$  calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{K}$  397,1057; encontrada: 397,1059.

2.5.2.7 Metodologia geral para a síntese dos ésteres ativos via acoplamento de haletos de arila com *N*-hidroxi-ftalimida



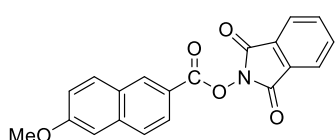
O reator A da vidraria “two-chamber system” foi preenchido com 0,015 mmol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 0,015 mmol de HBF<sub>4</sub>PtBu<sub>3</sub>, 0,75 mmol de COgen (cloreto de 9-metilfluoreno-9-carbonila), 3,0 mL de dioxano e 1,2 mmol de base (C<sub>i2</sub>NMe), nessa ordem.

No reator B, relativo a reação de carbonilação, adicionou-se na sequência 0,50 mmol do haleto de arila, 0,75 mmol de *p*-nitrofenol, 0,015 mmol de [Pd(cinamil)Cl]<sub>2</sub>, 0,03 mmol de HBF<sub>4</sub>PtBu<sub>3</sub> em 3,0 mL de tolueno e 0,75 mmol de C<sub>i2</sub>NMe.

Após o sistema ser corretamente selado e retirado da “glove box”, o meio reacional foi deixado sob aquecimento a 105°C e agitação por 16h. Após esse tempo, o sistema foi retirado do aquecimento e uma alíquota de 40,0 µL do bruto reacional foi retirado para análise por RMN de <sup>1</sup>H empregando-se clorofórmio deuterado como solvente.

O bruto da reação de carbonilação contido no reator B foi transferido para um balão de 10,0 mL e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Por fim, os produtos foram purificados por cromatografia em coluna flash.

#### Composto 101: 6-Metoxi-2-naftoato de 1,3-dioxoisindolin-2-ila



Eluente usado na purificação: acetato de etila 2:8 pentano

Rendimento: 88 %

Sólido branco - Faixa de fusão: 178-179 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,72 (s, 1H); 8,09 (dd, *J* = 8,4; 1,6 Hz, 1H); 7,95-7,93 (m, 2H); 7,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,84-7,81 (m, 3H); 7,24 (dd, *J* = 8,8; 2,4 Hz, 1H); 7,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 3,97 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 163,4; 162,6; 160,8; 138,5; 135,1; 133,0; 131,6; 129,4; 128,0; 127,7; 126,3; 124,3; 120,6; 120,3; 106,2; 55,8.

**EMAR** (ESI TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>5</sub> 348,0866; encontrada: 348,0849.

### 2.5.3 Síntese e caracterização de *N*-acilcarbamatos via carbonilação catalisada por paládio

#### 2.5.3.1 Metodologia geral para a síntese *N*-acilcarbamatos via acoplamento carbonilativo catalisado por paládio entre haletos de arila, cianato de potássio e álcoois

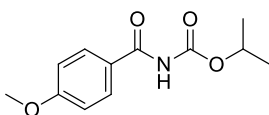
O reator A da vidraria “two-chamber system” foi preenchido com 0,006 mmol de Pd(Cod)Cl<sub>2</sub>, 0,006 mmol de HBF<sub>4</sub>P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>, 0,55 mmol de COgen (cloreto de 9-metilfluoreno-9-carbonila), 3,0 mL de dioxano e 1,1 mmol de base (C<sub>12</sub>NMe), nessa ordem.

No reator B, relativo a reação de carbonilação, adicionou-se na sequência 0,50 mmol do haleto de arila, 0,025 mmol de Pd(Cod)Cl<sub>2</sub>, 0,025 mmol de Xantphos, 0,75 mmol de KOCN em 2,0 mL do álcool usado como nucleófilo e solvente (isopropanol, etanol ou *tert*-butanol).

Após o sistema ser corretamente selado e retirado da “glove box”, o meio reacional foi deixado sob aquecimento a 70°C e agitação por 8h. Após esse tempo, o sistema foi retirado do aquecimento e uma alíquota de 40,0 µL do bruto reacional foi empregada para análise por RMN de <sup>1</sup>H utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente.

O bruto da reação de carbonilação contido no reator B foi transferido para um balão de 10,0 mL e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Por fim, os produtos foram purificados por cromatografia em coluna flash.

#### Composto 105: *N*-4-metoxibenzoilcarbamato de isopropila



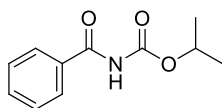
Eluente usado na purificação: acetato de etila 1:1 pentano

Rendimento: 90%

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,89 (sl, 1H); 7,79 (dd, *J* = 8,0; 2,0 Hz, 2H); 6,95 (dd, *J* = 8,0; 2,0 Hz, 2H); 5,09 (spt, *J* = 6,3 Hz, 1H); 3,87 (s, 3H); 1,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 164,6; 163,7; 150,9; 130,1; 125,6; 114,4; 70,6; 55,9; 22,2.

**EMAR** (ESI TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> 238,1074; encontrada: 238,1074.

**Composto 106: N-benzoilcarbamato de isopropila**

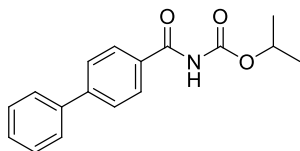
Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

Rendimento: 75%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,14 (sl, 1H); 7,83-7,81 (m, 2H); 7,57 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 7,46 (t,  $J = 7,9$  Hz, 2H); 5,07 (spt,  $J = 6,3$  Hz, 1H); 1,31 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 165,3; 150,8; 133,5; 133,2; 129,1; 127,9; 70,6; 22,1.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  208,0968; encontrada: 208,0967.

**Composto 107: N-bifenilcarbonilcarbamato de isopropila**

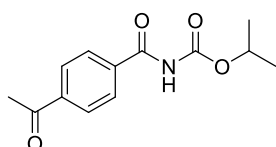
Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

Rendimento: 99%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,03 (sl, 1H); 7,90 (dd,  $J = 6,6; 1,8$  Hz, 2H); 7,69 (dd,  $J = 6,6; 1,9$  Hz, 2H); 7,62 (dd,  $J = 8,7; 1,5$  Hz, 2H); 7,50-7,46 (m, 2H); 7,43-7,39 (m, 1H); 5,11 (spt,  $J = 6,3$  Hz, 1H); 1,34 (d,  $J = 6,2$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 164,9; 150,8; 146,1; 139,9; 132,0; 129,3; 128,7; 128,5; 127,8; 127,6; 70,8; 22,2.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  284,1281; encontrada: 284,1284.

**Composto 108: N-4-acetilbenzoilcarbamato de isopropila**

Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

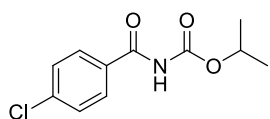
Rendimento: 91%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 3H); 7,89 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 5,09 (spt,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 2,64 (s, 3H); 1,33 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 197,5; 164,8; 150,6; 140,5; 137,2; 128,9; 128,3; 71,1; 27,2; 22,1.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculada para  $C_{13}H_{15}NO_4$  250,1074; encontrada: 250,1077.

**Composto 109: N-4-clorobenzoilcarbamato de isopropila**



Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

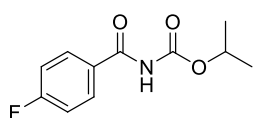
Rendimento: 91%

**RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,04 (sl, 1H); 7,77 (dd,  $J = 6,4$ ; 2,0 Hz, 2H); 7,45 (dd,  $J = 6,8$ ; 2,0 Hz, 2H); 5,08 (spt,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 1,32 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 164,5; 150,7; 139,7; 131,8; 129,5; 129,4; 70,9; 22,1.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculada para  $C_{11}H_{12}ClNO_4$  242,0578; encontrada: 242,0582.

**Composto 110: N-4-fluorobenzoilcarbamato isopropila**



Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

Rendimento: 88%

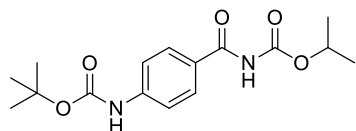
**RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,11 (sl, 1H); 7,89-7,84 (m, 2H); 7,17-7,11 (m, 2H); 5,07 (spt,  $J = 6,3$  Hz, 1H); 1,31 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 165,9 (d,  $J_{C-F} = 253,0$  Hz); 164,4; 150,8; 130,6 (d,  $J_{C-F} = 9,0$  Hz); 129,6 (d,  $J_{C-F} = 3,0$  Hz); 116,3 (d,  $J_{C-F} = 22,0$  Hz); 70,8; 22,1.

**RMN de  $^{19}F$**  (366,5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): -105,4.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculada para  $C_{11}H_{12}FNO_4$  226,0874; encontrada: 226,0875.

**Composto 111: N-4-(terc-butoxicarbonilamino)benzoilcarbamato de isopropila**



Eluente usado na purificação: acetato de etila 6:4 pentano

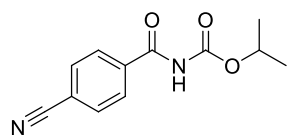
Rendimento: 79%

**RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,98 (sl, 1H); 7,77 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,47 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 6,77 (sl, 1H); 5,08 (spt,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 1,52 (s, 9H); 1,32 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 164,4; 152,5; 150,9; 143,2; 129,3; 127,3; 118,1; 81,8; 70,6; 28,6; 22,2.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculada para  $C_{16}H_{22}N_2O_5$  323,1601; encontrada: 323,1607.

**Composto 112: N-4-cianobenzoilcarbamato de isopropila**



Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

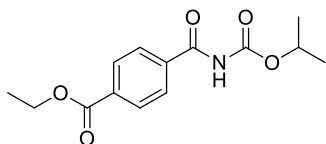
Rendimento: 98%

**RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,17 (sl, 1H); 7,92 (dd,  $J = 6,4; 2,0$  Hz, 2H); 7,77 (dd,  $J = 6,8; 1,6$  Hz, 2H); 5,06 (spt,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 1,31 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 164,5; 150,7; 137,4; 132,7; 128,7; 118,0; 116,6; 71,3; 22,1.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculada para  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  233,0921; encontrada: 233,0920.

**Composto 113: 4-(isopropoxicarbonilcarbamoil)benzoato de etila**



Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

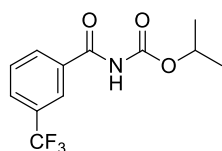
Rendimento: 81%

**RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,13 (dd,  $J = 6,4; 1,6$  Hz, 2H); 8,09 (sl, 1H); 7,87 (dd,  $J = 6,4; 1,6$  Hz, 2H); 5,08 (spt,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 4,40 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 1,41 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H); 1,32 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 165,8; 164,9; 150,6; 137,2; 134,6; 130,3; 127,9; 71,0; 61,9; 22,1; 14,6.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[M+H]^+$  calculada para  $C_{14}H_{17}NO_5$  280,1179; encontrada: 280,1181.

**Composto 114: N-(3-(trifluorometil)benzoil)carbamato de isopropila**



Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

Rendimento: 89%

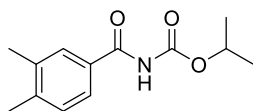
**RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,28 (sl, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,03 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,83 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,62 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 5,08 (spt,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 1,32 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 164,5; 150,9; 134,4; 131,7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32,9$  Hz); 131,4; 129,8; 129,7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3,6$  Hz); 125,0 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3,7$  Hz); 123,8 (q,  $J_{\text{C-F}} = 270,9$  Hz); 71,2; 22,1.

**RMN de  $^{19}\text{F}$**  (366,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -68,8.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$  276,0842; encontrada: 276,0843.

### Composto 115: *N*-3,4-dimetilbenzoilcarbamato de isopropila



Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

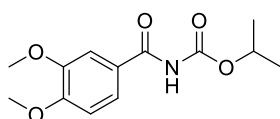
Rendimento: 82%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,13 (sl, 1H); 7,60 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H); 7,54 (dd,  $J = 8,0$ ; 1,2 Hz, 1H); 7,19 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 5,07 (spt,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 2,29 (s, 6H); 1,30 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 165,2; 150,9; 142,7; 137,6; 130,9; 130,2; 129,1; 125,3; 70,4; 22,1; 20,2; 20,0.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  236,1281; encontrada: 236,1282.

### Composto 116: *N*-3,4-dimetilbenzoilcarbamato de isopropila



Eluente usado na purificação: acetato de etila 1:1 pentano

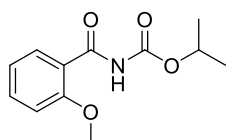
Rendimento: 95%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,03 (sl, 1H); 7,45 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H); 7,36 (dd,  $J = 8,4$ ; 2,0 Hz, 1H); 6,88 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 5,08 (spt,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 3,93 (s, 6H); 1,32 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 164,6; 153,4; 150,9; 149,6; 125,9; 120,8; 111,4; 110,6; 70,6; 56,5; 56,4; 22,2.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  268,1179; encontrada: 268,1177.

### Composto 117: *N*-2-metilbenzoilcarbamato de isopropila



Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

Rendimento: 79%

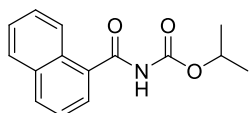
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,83 (sl, 1H); 8,21 (dd,  $J =$

7,6; 4,0 Hz, 1H); 7,54-7,49 (m, 1H); 7,12-7,08 (m, 1H); 7,08 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 5,09 (spt,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 4,03 (s, 3H); 1,33 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 163,3; 157,7; 151,1; 134,7; 133,4; 122,1; 120,9; 111,9; 70,1; 56,6; 22,2.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  238,1074; encontrada: 238,1076.

### Composto 118: *N*-1-naftoilcarbamato de isopropila



Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

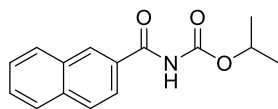
Rendimento: 90%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,29 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,97 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,95 (sl, 1H); 7,89-7,87 (m, 1H); 7,67 (dd,  $J = 7,2$ ; 1,2 Hz, 1H); 7,60-7,52 (m, 2H); 7,49-7,46 (m, 1H); 5,03 (spt,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 1,26 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167,8; 150,6; 133,9; 132,7; 132,2; 130,3; 128,8; 128,0; 127,0; 125,9; 125,2; 124,8; 70,8; 22,0.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  258,1125; encontrada: 258,1124.

### Composto 119: *N*-2-naftoilcarbamato isopropil



Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

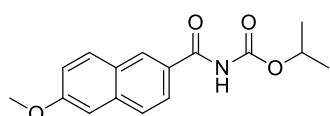
Rendimento: 99%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,34 (s, 1H); 8,16 (sl, 1H); 7,96-7,86 (m, 4H); 7,64-7,55 (m, 2H); 5,13 (spt,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 1,36 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 165,3; 150,8; 135,7; 132,7; 132,8; 130,7; 129,5; 129,2; 128,9; 128,2; 127,5; 123,9; 70,8; 22,2.

**EMAR** (ESI TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  258,1125; encontrada: 258,1126.

### Composto 120: *N*-6-metoxi-2-naftoilcarbamato de isopropila



Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

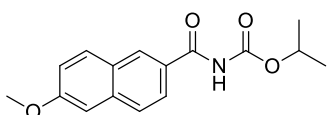
Rendimento: 89%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,30 (sl, 1H); 8,26 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,85-7,75 (m, 3H); 7,19 (dd,  $J = 9,2; 2,4$  Hz, 1H); 7,13 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 5,10 (spt,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 1,33 (d,  $J = 6,4$ , 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 165,3; 160,0; 150,9; 137,3; 131,0; 128,8; 128,3; 128,1; 127,8; 124,6; 120,4; 106,0; 70,6; 55,7; 22,1.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  288,1230; encontrada: 288,1233.

### Composto 120: *N*-6-metoxi-2-naftoilcarbamato de isopropila



Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

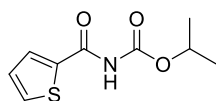
Rendimento: 89%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,30 (sl, 1H); 8,26 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,85-7,75 (m, 3H); 7,19 (dd,  $J = 9,2; 2,4$  Hz, 1H); 7,13 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 5,10 (spt,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 1,33 (d,  $J = 6,4$ , 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 165,3; 160,0; 150,9; 137,3; 131,0; 128,8; 128,3; 128,1; 127,8; 124,6; 120,4; 106,0; 70,6; 55,7; 22,1.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  288,1230; encontrada: 288,1233.

### Composto 121: *N*-tiofeno-2-carbonilcarbamato de isopropila



Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

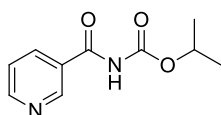
Sólido branco - Rendimento: 93%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,09 (sl, 1H); 7,69 (dd,  $J = 5,2; 1,2$  Hz, 1H); 7,61 (dd,  $J = 5,2; 1,2$  Hz, 1H); 7,13-7,11 (m, 1H); 5,08 (spt,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 1,31 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 159,2; 150,7; 137,9; 133,2; 130,6; 128,3; 70,8; 22,1.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$  214,0532; encontrada: 214,0531.

### Composto 122: isopropil nicotinoilcarbamato



Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

Rendimento: 89%

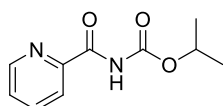


**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,02 (s, 1H); 8,75 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H); 8,64 (sl, 1H); 8,17 (dt,  $J = 8,0; 2,0$  Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H); 5,06 (spt,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 1,30 (d,  $J = 6,4$ , 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 164,6; 153,5; 150,9; 148,9; 136,3; 129,6; 123,9; 71,1; 22,1.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$  209,0921; encontrada: 209,0923.

### Composto 123: *N*-picolinoilcarbamato de isopropila



Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

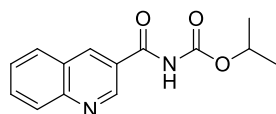
Rendimento: 51%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10,11 (sl, 1H); 8,60 (dq,  $J = 4,8; 0,8$  Hz, 1H); 8,27 (dt,  $J = 7,6; 1,2$  Hz, 1H); 7,93-7,88 (m, 1H); 7,54-7,51 (m, 1H); 5,12 (spt,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 1,34 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 162,3; 150,7; 148,7; 148,5; 138,2; 127,3; 123,5; 70,4; 22,2.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$  209,0921; encontrada: 209,0922.

### Composto 124: *N*-quinolina-3-carbonilcarbamato de isopropila



Eluente usado na purificação: acetato de etila 3:7 pentano

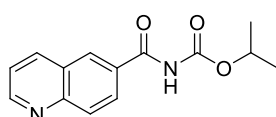
Rendimento: 87%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,19 (s, 1H); 8,83 (sl, 1H); 8,48 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 8,08 (t,  $J = 6,4$ , 2H); 7,91 (dd,  $J = 7,2; 1,2$  Hz, 1H); 7,62-7,58 (m, 1H); 5,01 (spt,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 1,25 (d,  $J = 6,4$ , 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167,0; 153,0; 150,9; 144,7; 133,3; 131,8; 131,6; 130,4; 128,8; 126,4; 118,1; 70,9; 22,1.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  259,1077; encontrada: 259,1082.

### Composto 125: *N*-quinolina-6-carbonilcarbamato de isopropila



Eluente usado na purificação: acetona 7:3 pentano

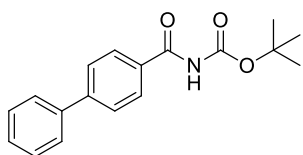
Rendimento: 89%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,21 (s, 1H); 8,71 (sl, 1H); 8,51 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 8,09 (t,  $J = 6,0$ , 2H); 7,92 (dd,  $J = 6,8$ ; 0,8 Hz, 1H); 7,63-7,59 (m, 1H); 5,01 (spt,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 1,26 (d,  $J = 6,4$ , 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167,0; 153,1; 150,9; 144,7; 133,2; 131,8; 131,6; 130,4; 128,8; 126,4; 118,1; 70,9; 22,1.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  259,1077; encontrada: 259,1081.

### Composto 126: *N*-Quinolina-6-carbonilcarbamato de isopropila



Eluente usado na purificação: acetona 3:7 pentano

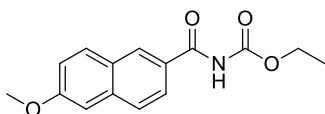
Rendimento: 97%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,09 (sl, 1H); 7,89 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,67 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,60 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 7,48-7,45 (m, 2H); 7,41-7,38 (m, 1H); 1,55 (s, 9H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 165,3; 150,0; 145,9; 139,9; 132,3; 129,3; 128,6; 128,5; 127,7; 127,6; 83,1; 28,4.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  320,1263; encontrada: 320,1259.

### Composto 127: *N*-6-metoxi-2-naftoilcarbamato de etila



Eluente usado na purificação: acetona 3:7 pentano

Sólido branco - Rendimento: 57%

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,26-8,25 (m, 2H); 7,85-7,78 (m, 3H); 7,21 (dd,  $J = 9,2$ ; 2,8 Hz, 1H); 7,15 (d,  $J = 2,4$ , 1H); 4,33 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 3,94 (s, 3H); 1,36 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 165,2; 160,1; 151,5; 137,4; 131,1; 128,8; 128,2; 128,1; 127,9; 124,6; 120,5; 106,1; 62,7; 55,8; 14,6.

**EMAR** (ESI TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  274,1079; encontrada: 274,1077.

## 2.6 Conclusões

Como conclusão geral desta parte do trabalho, foram realizados dois projetos distintos para desenvolvimentos de metodologias dentro do contexto de reações de carbonilação catalisada por paládio: a síntese de ésteres ativos via alcóxicarbonilação catalisada por paládio e a síntese de *N*-acilcarbamatos via carbonilação multicomponente catalisada por paládio.

No projeto de síntese de ésteres ativos, a metodologia desenvolvida foi aplicada de forma efetiva a diferentes substratos, como haletos aromáticos e heteroaromáticos com diferentes padrões de substituintes. A generalidade do protocolo foi evidenciada pela possibilidade de formação de outros tipos de ésteres ativos em altos rendimentos.

O desenvolvimento desta metodologia pode contribuir efetivamente para o desenvolvimentos de reagentes acilantes brandos para síntese, possibilitando a preparação de substâncias contendo diferentes isótopos de carbono, como foi ilustrado no trabalho para a síntese do precursor  $^{13}\text{C}$  do antiviral saquinavir.

No projeto de síntese de *N*-acil carbamatos foi possível desenvolver uma metodologia interessante de carbonilação catalisada por paládio envolvendo quatro componentes e ausência de base. Foi estudado o acoplamento de diferentes haletos aromáticos e heteroaromáticos com cianato de potássio na presença de álcoois (isopropanol, *terc*-butanol e etanol).

Ambas as metodologias empregaram a formação de CO *ex situ* via reator COgen/“Two Chamber System” que leva a formação de quantidades quase estequiométricas de CO para serem usadas simultaneamente nas reações de carbonilação. Esse sistema exclui o risco de acidentes com sistemas que envolvam o manuseio de grandes quantidades de monóxido de carbono, além de não formarem subprodutos no meio reacional como ocorre com metodologias de formação de CO *in situ*.

É muito importante enfatizar a bagagem de conhecimento e experiência que foi possível adquirir a partir dos trabalhos realizados na Universidade de Aarhus sob a orientação do Professor Dr. Troels Skrydstrup. Os trabalhos realizados resultaram em publicações que podem ser consultadas para obtenção de informações adicionais (DE ALMEIDA *et al.*, 2015; YIN *et al.*, 2015).

## BIBLIOGRAFIA

AHMAD, S. et al. Perspectives in bioinorganic chemistry of some metal based therapeutic agents. **Polyhedron**, v. 25, n. 7, p. 1633-1645, 2006. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277538705007096> >.

ALBEIICIO, F. et al. New trends in peptide coupling reagents. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 33, n. 3, p. 203-303, 2001. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1080/00304940109356592> >.

ALHADI, A. A. et al. Formation of 1,3,4-oxadiazolines and 1,3,4-oxadiazepines through acetylation of salicylic hydrazones. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 4, p. 573-576, 2015. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403914020917> >.

ANDERSEN, T. L. et al. 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazole synthesis by palladium-catalyzed carbonylative assembly of aryl bromides with amidoximes or hydrazides. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 356, n. 14-15, p. 3074-3082, 2014. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201400487> >.

ANDERSEN, T. L. et al. Efficient <sup>11</sup>C-carbonylation of isolated aryl palladium complexes for PET: application to challenging radiopharmaceutical synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 4, p. 1548-1555, 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ja511441u> >.

AWASTHI, S. R., POONAM; RAO, AMBATI N.; GANESAN, KUMARAN; MALHOTRA, RAMESH CHANDRA. Synthesis, characterization and spectral studies of various newer long chain aliphatic acid (2-hydroxy benzylidene and 1H-indol-3-ylmethylene) hydrazides as mosquito para-pheromones. **Journal of the Korean Chemical Society**, v. 51, n. 6, p. 506-512, 2007.

BACH, A. et al. Structure-activity relationships of a small-molecule inhibitor of the PDZ domain of PICK1. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 8, n. 19, p. 4281-4288, 2010. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/C0OB00025F> >.

BAENZIGER, N. C.; BENNETT, W. E.; SOBOROFE, D. M. Chloro(triphenylphosphine)gold(I). **Acta Crystallographica Section B**, v. 32, n. 3, p. 962-963, 1976. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1107/S0567740876004330> >.

BAILÉN, M. A. et al. *O*-Succinimidyl-1,3-dimethyl-1,3-trimethyleuronium salts as efficient reagents in active ester synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 9, p. 1661-1664, 2002. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403902000904> >.

BARNARD, C. F. J. Palladium-Catalyzed Carbonylation—A Reaction Come of Age. **Organometallics**, v. 27, n. 21, p. 5402-5422, 2008/11/10 2008. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/om800549q> >.

BERALDO, H.; GAMBINO, D. The Wide Pharmacological Versatility of Semicarbazones, Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 1, p. 31-39, 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2174/1389557043487484>

BERTRAND, B.; CASINI, A. A golden future in medicinal inorganic chemistry: the promise of anticancer gold organometallic compounds. **Dalton Transactions**, v. 43, n. 11, p. 4209-4219, 2014. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/C3DT52524D> >.

BINDOLI, A. et al. Thioredoxin reductase: a target for gold compounds acting as potential anticancer drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, n. 11–12, p. 1692-1707, 2009. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854509000770> >.

BJELOSEVIC, H. et al. Platinum(II) and gold(I) complexes based on 1,1'-bis(diphenylphosphino)metallocene derivatives: synthesis, characterization and biological activity of the gold complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 720, p. 52-59, 2012. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022328X12005396> >.

BURHARDT, M. N.; AHLBURG, A.; SKRYDSTRUP, T. Palladium-catalyzed thiocarbonylation of aryl, vinyl, and benzyl bromides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 24, p. 11830-11840, 2014. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo5009965> >.

CHAVES, J. et al. Synthesis, characterization, cytotoxic and antitubercular activities of new gold(I) and gold(III) complexes containing ligands derived from carbohydrates. **BioMetals**, p. 1-16, 2015/06/20 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10534-015-9870-8> >.

CHAVES, J. D. S. et al. Synthesis and cytotoxic activity of gold(I) complexes containing phosphines and 3-benzyl-1,3-thiazolidine-2-thione or 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione as ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 414, p. 85-90, 2014. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020169314000723> >.

CHRISTODOULOU, J.; SADLER, P. J.; TUCKER, A. A new structural transition of serum albumin dependent on the state of Cys34. **European Journal of Biochemistry**, v. 225, n. 1, p. 363-368, 1994. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.00363.x> >.

COIMBRA, E. S. et al. Synthesis and antileishmanial activity of lipidic amino alcohols. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 75, n. 2, p. 233-235, 2010. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-0285.2009.00923.x> >.

COSTA, G. S. M. et al. Silver(I) and gold(I) complexes with penicillamine: synthesis, spectroscopic characterization and biological studies. **Polyhedron**, v. 34, n. 1, p. 210-214, 2012. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277538712000095> >.

CUIN, A. et al. 6-Mercaptopurine complexes with silver and gold ions: Anti-tuberculosis and anti-cancer activities. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 65, n. 5, p. 334-338, 2011. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332211000515> >.

DAVIDOVICH, C. et al. Induced-fit tightens pleuromutilins binding to ribosomes and remote interactions enable their selectivity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 11, p. 4291-4296, 2007. Disponível em: < <http://www.pnas.org/content/104/11/4291.abstract> >.

DE ALMEIDA, A. M. et al. General Method for the Preparation of Active Esters by Palladium-Catalyzed Alkoxyacylation of Aryl Bromides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 3, p. 1920-1928, 2015/02/06 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo5025464> >.

DELLA SALA, F.; KAY, E. R. Reversible control of nanoparticle functionalization and physicochemical properties by dynamic covalent exchange. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, n. 14, p. 4187-4191, 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201409602> >.

DIERKES, P.; VAN LEEUWEN, P. The bite angle makes the difference: a practical ligand parameter for diphosphine ligands. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 10, p. 1519-1530, 1999. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/A807799A> >.

EKOUE-KOVI, K.; WOLF, C. Metal-free one-pot oxidative amination of aldehydes to amides. **Organic Letters**, v. 9, n. 17, p. 3429-3432, 2007. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ol7014626> >.

EL-FAHAM, A.; ALBERICIO, F. Peptide coupling reagents, more than a letter soup. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 11, p. 6557-6602, 2011. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/cr100048w> >.

FERNANDES, F. et al. Anthelmintic effects of alkylated diamines and amino alcohols against *Schistosoma mansoni*. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 9, 2013. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1155/2013/783490> >.

FEUN, L. et al. Phase I and pharmacokinetic study of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP) using a single intravenous dose schedule. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 50, n. 3, p. 223-229, 2002. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-002-0480-0> >.

FILLAT, M. F. et al. Synthesis, structure and bactericide activity of (aminophosphane)gold(I) thiolate complexes. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2011, n. 9, p. 1487-1495, 2011. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ejic.201001195> >.

FRASER, J.; CLINCH, P. G.; REAY, R. C. N-acylation of *N*-methylcarbamate insecticides and its effect on biological activity. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 16, n. 10, p. 615-618, 1965. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/jsfa.2740161008> >.

FRIIS, S. D.; SKRYDSTRUP, T.; BUCHWALD, S. L. Mild Pd-catalyzed aminocarbonylation of (hetero)aryl bromides with a palladacycle precatalyst. **Organic Letters**, v. 16, n. 16, p. 4296-4299, 2014/08/15 2014. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ol502014b> >.

GANDIN, V. et al. Cancer cell death induced by phosphine gold(I) compounds targeting thioredoxin reductase. **Biochemical Pharmacology**, v. 79, n. 2, p. 90-101, 2010. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295209006753> >.

GARCIA, A. et al. Novel antitumor adamantane-azole gold(I) complexes as potential inhibitors of thioredoxin reductase. **JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 21, n. 2, p. 275-292, 2016. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00775-016-1338-y> >.

GARROU, P. E.; HECK, R. F. The mechanism of carbonylation of halo(bis ligand)organoplatinum(II), -palladium(II), and -nickel(II) complexes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 98, n. 14, p. 4115-4127, 1976. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ja00430a018> >.

GOMES, M. D. B. Glitazonas e síndrome metabólica: mecanismos de ação, fisiopatologia e indicações terapêuticas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 271-280, 2006. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302006000200013> >.

GROMER, S. et al. Human placenta thioredoxin reductase: isolation of the selenoenzyme, steady state kinetics, and inhibition by therapeutic gold compounds. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 32, p. 20096-20101, 1998. Disponível em: < <http://www.jbc.org/content/273/32/20096.abstract> >.

GUPTA, S. et al. Counter ion effect in Au/Ag-catalyzed chemoselective 6-endo-dig *N*- and *O*-cyclizations of enyne-urea system: diversity-oriented synthesis of annulated indoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 17, p. 8624-8633, 2013. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo4013332> >.

HASE, S.; KAYAKI, Y.; IKARIYA, T. NHC–Gold(I) complexes as effective catalysts for the carboxylative cyclization of propargylamines with carbon dioxide. **Organometallics**, v. 32, n. 19, p. 5285-5288, 2013. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/om400949m> >.

HASHMI, A. S. K. et al. Gold catalysis: 1,3-Oxazines by cyclisation of allene amides. **Chemistry - A European Journal**, v. 17, n. 20, p. 5661-5667, 2011. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201100132> >.

HERMANGE, P. et al. *Ex Situ* generation of stoichiometric and substoichiometric <sup>12</sup>CO and <sup>13</sup>CO and its efficient incorporation in palladium catalyzed aminocarbonylations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 15, p. 6061-6071, 2011. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ja200818w> >.

JACKSON, S. P. Sensing and repairing DNA double-strand breaks. **Carcinogenesis**, v. 23, n. 5, p. 687-696, 2002. Disponível em: < <http://carcin.oxfordjournals.org/content/23/5/687.abstract> >.

KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. **Nat Rev Cancer**, v. 7, n. 8, p. 573-584, 2007. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2167> >.

KHANYE, S. D. et al. Synthesis and *in vitro* evaluation of gold(I) thiosemicarbazone complexes for antimalarial activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 104, n. 10, p. 1079-1083, 2010. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013410001467> >.

KHANYE, S. D. et al. Synthesis and *in vitro* antimalarial and antitubercular activity of gold(III) complexes containing thiosemicarbazone ligands. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 696, n. 21, p. 3392-3396, 2011. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022328X11004815> >.

KONG, K. C.; CHENG, C. H. Facile aryl-aryl exchange between the palladium center and phosphine ligands in palladium(II) complexes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 16, p. 6313-6315, 1991. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ja00016a082> >.

KORSAGER, S. et al. Direct route to 1,3-diketones by palladium-catalyzed carbonylative coupling of aryl halides with acetylacetone. **Chemistry – A European Journal**, v. 19, n. 52, p. 17687-17691, 2013. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201303872> >.

KORSAGER, S.; TAANING, R. H.; SKRYDSTRUP, T. Effective palladium-catalyzed hydroxycarbonylation of aryl halides with substoichiometric carbon monoxide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 8, p. 2891-2894, 2013. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ja3114032> >.

LI, Z.; WU, Z.; LUO, F. Synthesis and antifungal activities of alkyl *N*-(1,2,3-thiadiazole-4-carbonyl) carbamates and *S*-alkyl *N*-(1,2,3-thiadiazole-4-carbonyl) carbamothioates. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n. 10, p. 3872-3876, 2005. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jf0501746> >.

LINDH, J. et al. Efficient palladium(II) catalysis under air. Base-free oxidative Heck reactions at room temperature or with microwave heating. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 21, p. 7957-7962, 2007. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo701434s> >.

LOU, R. et al. Preparation of *N*-hydroxysuccinimido esters via palladium-catalyzed carbonylation of aryl triflates and halides. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 12, p. 2477-2480, 2003. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004040390300337X> >.

LUO, H.; MA, S. CuI-catalyzed synthesis of functionalized terminal allenes from 1-alkynes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2013, n. 15, p. 3041-3048, 2013. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201201696> >.



MANJUNATHA, K. et al. Synthesis and biological evaluation of some 1,3,4-oxadiazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 11, p. 5225-5233, 2010. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523410006173> >.

MARZANO, C. et al. Inhibition of thioredoxin reductase by auranofin induces apoptosis in cisplatin-resistant human ovarian cancer cells. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 42, n. 6, p. 872-881, 2007. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584906008148> >.

MATIADIS, D.; IGGLESSI-MARKOPOULOU, O. Design and synthesis of optically active esters of  $\gamma$ -amino- $\beta$ -oxo acids as precursors for the synthesis of tetramic acids derived from L-serine, L-tyrosine, and L-threonine. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2010, n. 31, p. 5989-5995, 2010. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201000700> >.

NAKAGAWA, Y. et al. Quantitative structure-activity studies of benzoylphenylurea larvicides. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 21, n. 3, p. 309-325, 1984. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0048357584900993> >.

NEUMANN, K. T. et al. Palladium-catalyzed carbonylative sonogashira coupling of aryl bromides using near stoichiometric carbon monoxide. **Organic Letters**, v. 16, n. 8, p. 2216-2219, 2014. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ol5007289> >.

O'KEEFE, D. F.; DANNOCK, M. C.; MARCUCCIO, S. M. Palladium catalysed coupling of halobenzenes with arylboronic acids: Rôle of the triphenylphosphine ligand. **Tetrahedron Letters**, v. 33, n. 44, p. 6679-6680, 1992. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403900610171> >.

OTT, I. On the medicinal chemistry of gold complexes as anticancer drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, n. 11-12, p. 1670-1681, 2009. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854509000484> >.

OZAWA, F. et al. Palladium-catalyzed double carbonylation of aryl halides to give  $\alpha$ -keto amides. Mechanistic studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 107, n. 11, p. 3235-3245, 1985. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ja00297a033> >.

PANG, S.-K. et al. DNA damage induced by novel demethylcantharidin-integrated platinum anticancer complexes. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 363, n. 1, p. 235-240, 2007. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X07019080> >.

PEREIRA, G. A. et al. A broad study of two new promising antimycobacterial drugs: Ag(I) and Au(I) complexes with 2-(2-thienyl)benzothiazole. **Polyhedron**, v. 38, n. 1, p. 291-296, 2012. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277538712001428> >.

PETER WILLIAM ATKINS, D. F. S. Química Inorgânica. 2008.

PUNNIYAMURTHY, T.; VELUSAMY, S.; IQBAL, J. Recent advances in transition metal catalyzed oxidation of organic substrates with molecular oxygen. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 6, p. 2329-2364, 2005. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/cr050523v> >.

REIS, E. F. C. et al. Synthesis and immunosuppressive activity of lipophilic amino alcohols and diamines. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 72, n. 6, p. 596-598, 2008. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-0285.2008.00740.x> >.

ROSENBERG, B. et al. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. **Nature**, v. 222, n. 5191, p. 385-386, 1969. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/222385a0> >.

ROULET, R. et al. Oxidation - reduction reactions of tetrachloroaurate(III) anion with triphenyl derivatives of group V elements. **Helvetica Chimica Acta**, v. 56, n. 7, p. 2405-2418, 1973. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/hlca.19730560724> >.

SADLER, P. J.; SUE, R. E. The chemistry of gold drugs. **Metal-Based Drugs**, v. 1, n. 2-3, p. 107-144, 1994. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2364882/> >.

SCHOENBERG, A.; BARTOLETTI, I.; HECK, R. F. Palladium-catalyzed carboalkoxylation of aryl, benzyl, and vinylic halides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 39, n. 23, p. 3318-3326, 1974. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo00937a003> >.

SCHOENBERG, A.; HECK, R. F. Palladium-catalyzed amidation of aryl, heterocyclic, and vinylic halides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 39, n. 23, p. 3327-3331, 1974. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo00937a004> >.

SEGELSTEIN, B. E.; BUTLER, T. W.; CHENARD, B. L. Equilibration of the oxidative addition product of tetrakis(triphenylphosphine)palladium and electron-rich aryl halides leads to product scrambling in the Stille reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 1, p. 12-13, 1995. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo00106a006> >.

SHYMA, P. C. et al. Synthesis, characterization and molecular docking studies of some new 1,3,4-oxadiazolines bearing 6-methylpyridine moiety for antimicrobial property. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 68, p. 394-404, 2013. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523413004674> >.

SILVA, H. et al. Impact of the carbon chain length of novel platinum complexes derived from N-alkyl-propanediamines on their cytotoxic activity and cellular uptake. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, n. 4, p. 767-772, 2008. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016201340700325X> >.

SIMON, T. M. et al. Screening trial with the coordinated gold compound auranofin using mouse lymphocytic leukemia P388. **Cancer Research**, v. 41, n. 1, p. 94-97, 1981. Disponível em: < <http://cancerres.aacrjournals.org/content/41/1/94.abstract> >.

SKWIERAWSKA, A. M. Selective monoprotection of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane via direct reaction with 4-nitrophenyl active esters. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 44, p. 6308-

6310, 2008. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403908015591> >.

SUTTON, B. M. Gold compounds for rheumatoid arthritis. **Gold Bulletin**, v. 19, n. 1, p. 15-16, 1986. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/BF03214639> >.

TAN, B.; TODA, N.; BARBAS, C. F. Organocatalytic amidation and esterification of aldehydes with activating reagents by a cross-coupling strategy. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, n. 50, p. 12538-12541, 2012. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201205921> >.

TAVARES, T. T. et al. Platinum(II) complexes containing long-chain hydrophobic N-alkyl-diamine ligands: Synthesis, characterization, molecular modeling, and cytotoxic activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 115, p. 13-19, 2012. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013412001754> >.

THULAM, V. K. et al. A novel and efficient method for *N*-acylation of sulfonamides and carbamates: their biological evaluation towards anti malassezia activity. **Journal of Pharmacy Research**, v. 7, n. 2, p. 195-199, 2013. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0974694313000935> >.

TIETZE, L. F.; ILA, H.; BELL, H. P. Enantioselective palladium-catalyzed transformations. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 7, p. 3453-3516, 2004. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/cr030700x> >.

VAN RIJT, S. H.; SADLER, P. J. Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 23-24, p. 1089-1097, 2009. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644609003201> >.

WANNBERG, J.; LARHED, M. Increasing rates and scope of reactions: sluggish amines in microwave-heated aminocarbonylation reactions under air. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 14, p. 5750-5753, 2003. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo034382d> >.

WILTSHIRE, H. R. et al. The synthesis of labelled forms of saquinavir. **Journal of labelled compounds and radiopharmaceuticals**, v. 41, n. 12, p. 1103-1126, 1998. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1344\(199812\)41:12<1103::AID-JLCR157>3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1344(199812)41:12<1103::AID-JLCR157>3.0.CO;2-M) >.

WIPF, P.; AOYAMA, Y.; BENEDUM, T. E. A practical method for oxazole synthesis by cycloisomerization of propargyl amides. **Organic Letters**, v. 6, n. 20, p. 3593-3595, 2004. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ol0485058> >.

WRONA-PIOTROWICZ, A.; CEGLIŃSKI, D.; ZAKRZEWSKI, J. Active esters as acylating reagents in the Friedel–Crafts reaction: trifluoromethanesulfonic acid catalyzed acylation of ferrocene and pyrene. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 41, p. 5270-5272, 2011. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403911012809> >.

WU, X.-F.; NEUMANN, H.; BELLER, M. A General and efficient palladium-catalyzed alkoxy carbonylation of phenols To form esters through in situ formed aryl nonaflates. **Chemistry - A European Journal**, v. 18, n. 13, p. 3831-3834, 2012. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201103797> >.

XIN, Z. et al. An efficient method for the preparation of tertiary esters by palladium-catalyzed alkoxy carbonylation of aryl bromides. **Organic Letters**, v. 14, n. 1, p. 284-287, 2012. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ol203057w> >.

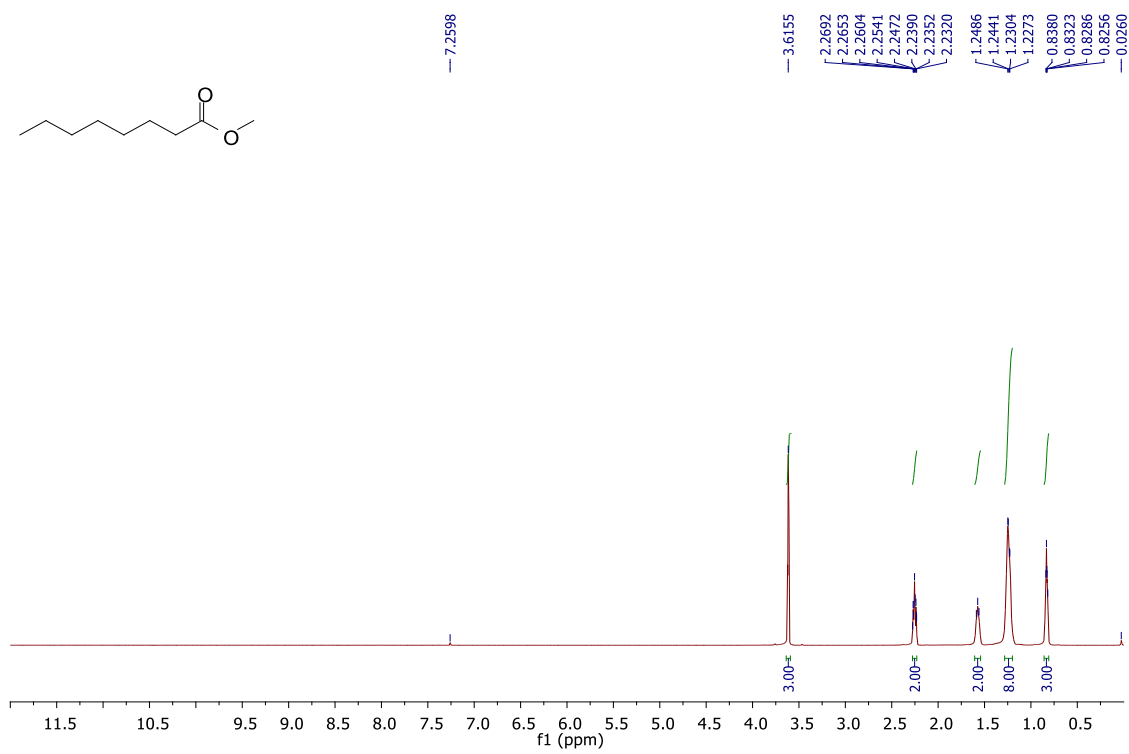
YIN, H. et al. Synthesis of acyl carbamates via four Component Pd-catalyzed carbonylative coupling of aryl halides, potassium cyanate, and alcohols. **Organic Letters**, v. 17, n. 5, p. 1248-1251, 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00221> >.

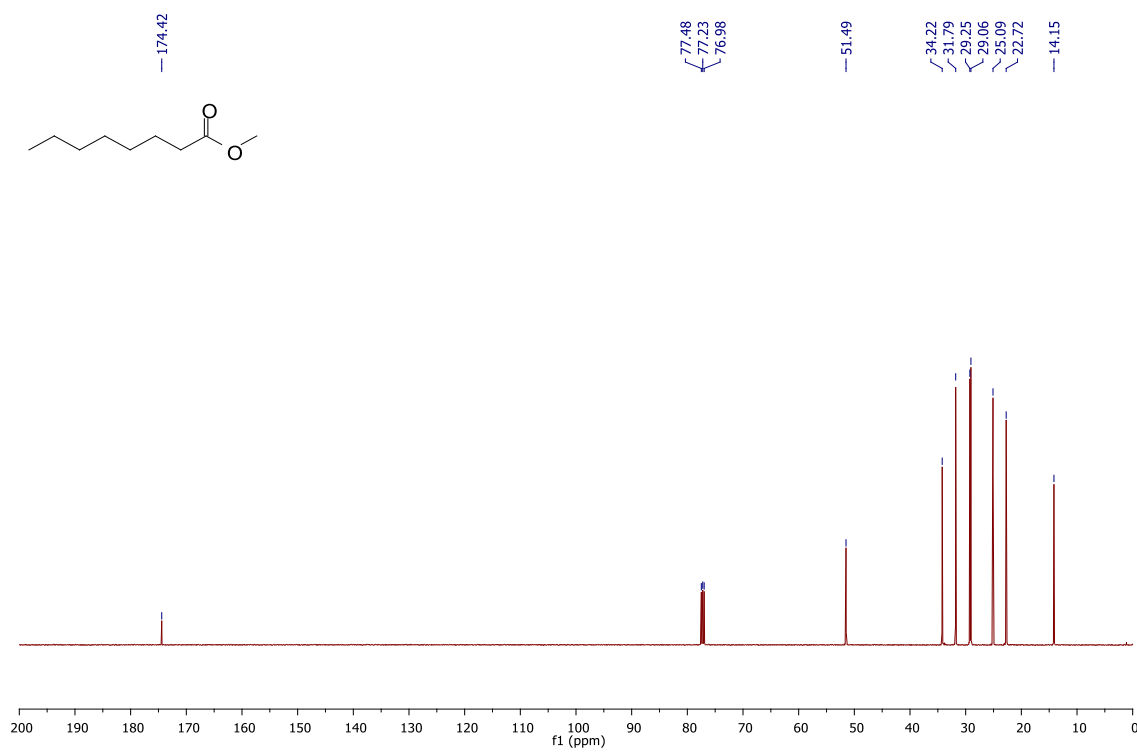
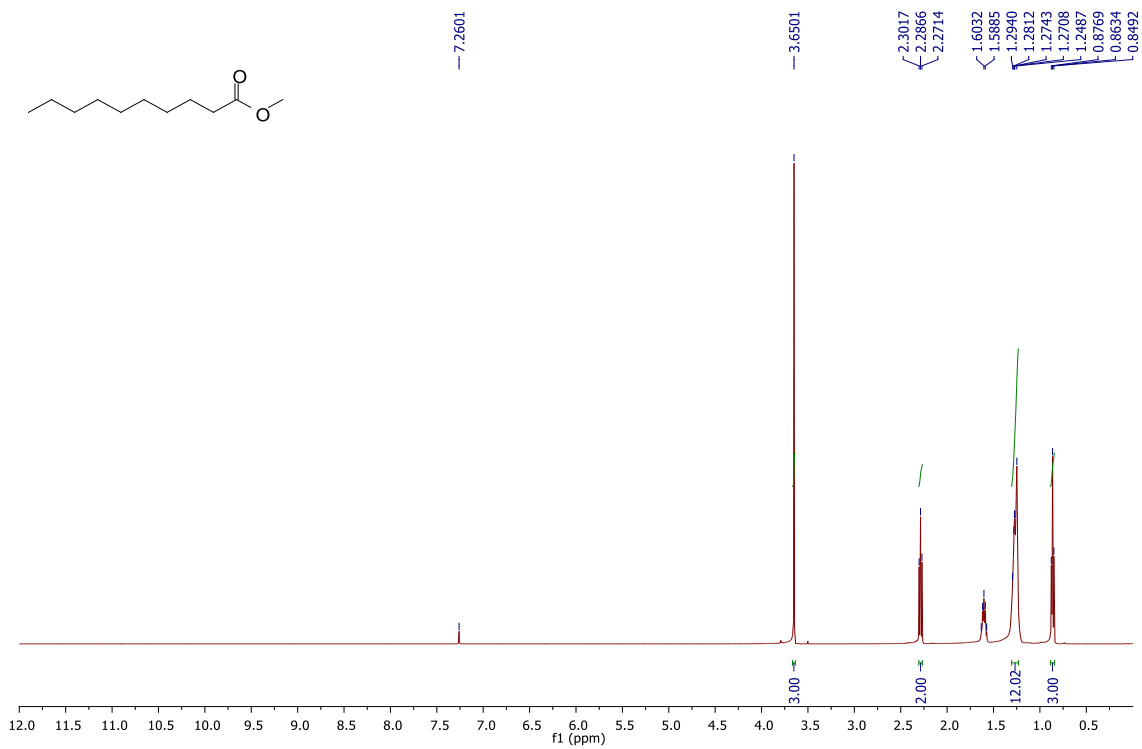
YOO, W.-J.; LI, C.-J. Highly efficient oxidative amidation of aldehydes with amine hydrochloride salts. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 40, p. 13064-13065, 2006. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ja064315b> >.

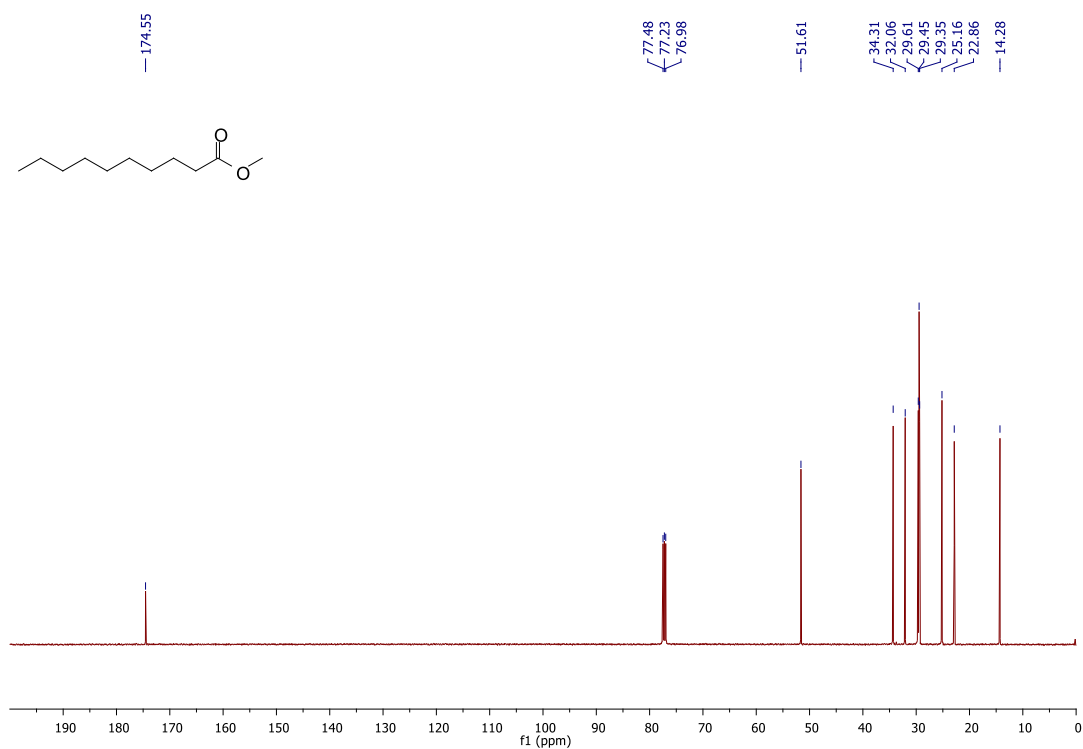
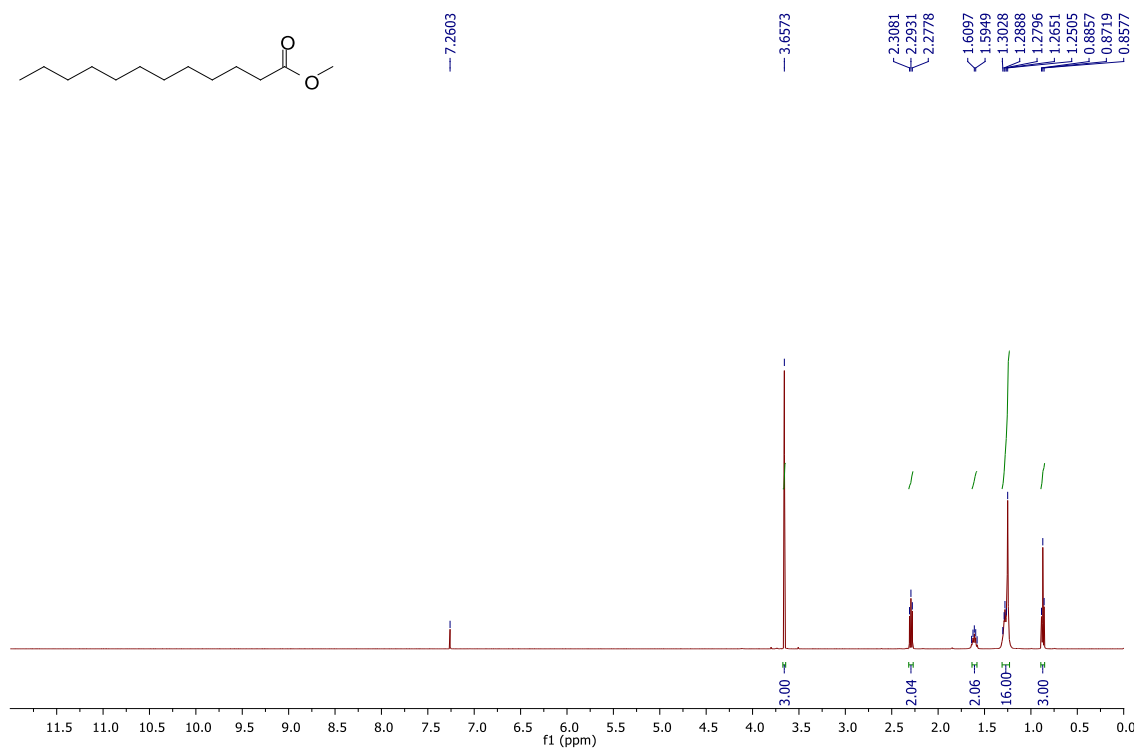
YU, B. et al. Privilege ynone synthesis via palladium-catalyzed alkynylation of “super-active esters”. **Organic Letters**, v. 17, n. 13, p. 3298-3301, 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01466> >.

ZENI, G.; LAROCK, R. C. Synthesis of heterocycles via palladium-catalyzed oxidative addition. **Chemical Reviews**, v. 106, n. 11, p. 4644-4680, 2006. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/cr0683966> >.

ZOU, T. et al. Chemical biology of anticancer gold(III) and gold(I) complexes. **Chemical Society Reviews**, 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/C5CS00132C> >.

**ANEXOS: SEÇÃO DE ESPECTROS REFERENTE AO CAPÍTULO 1**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **6**.

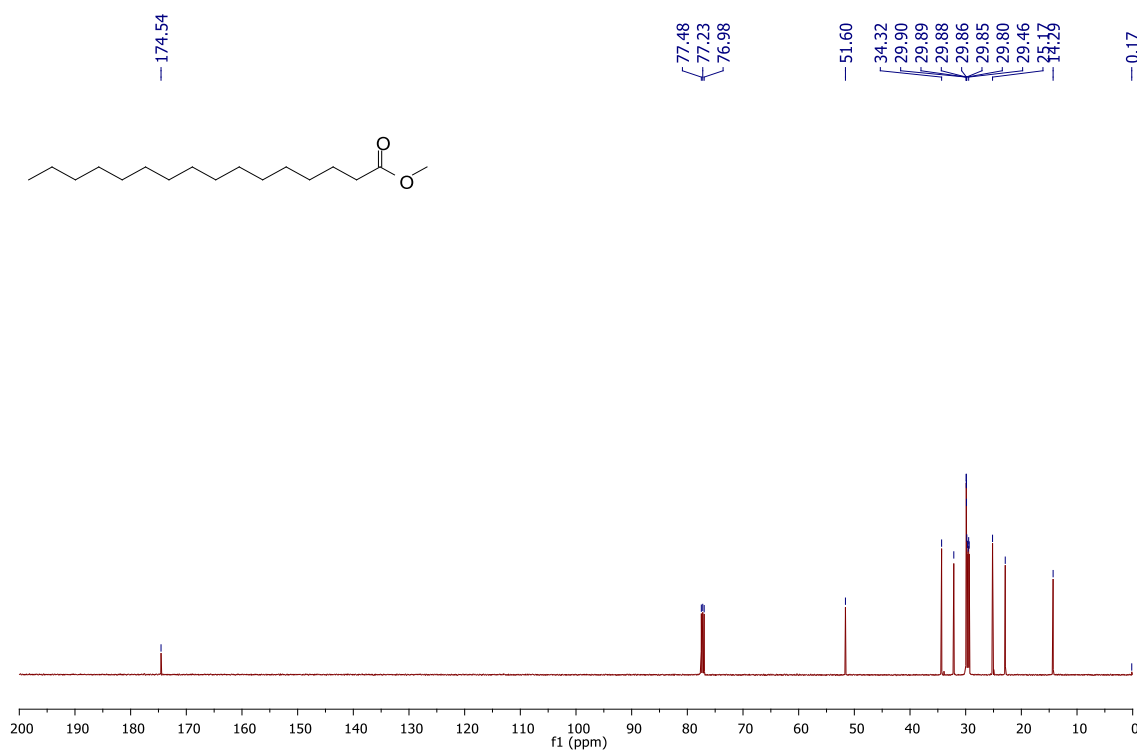
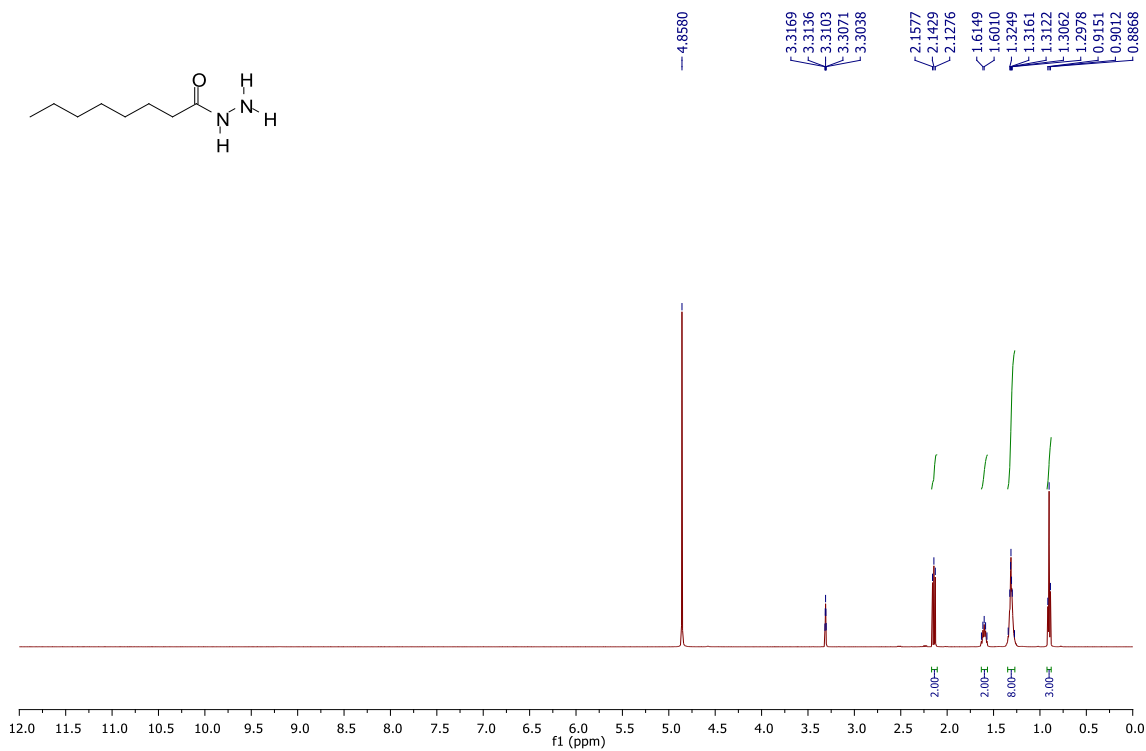
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **6**.Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **7**.

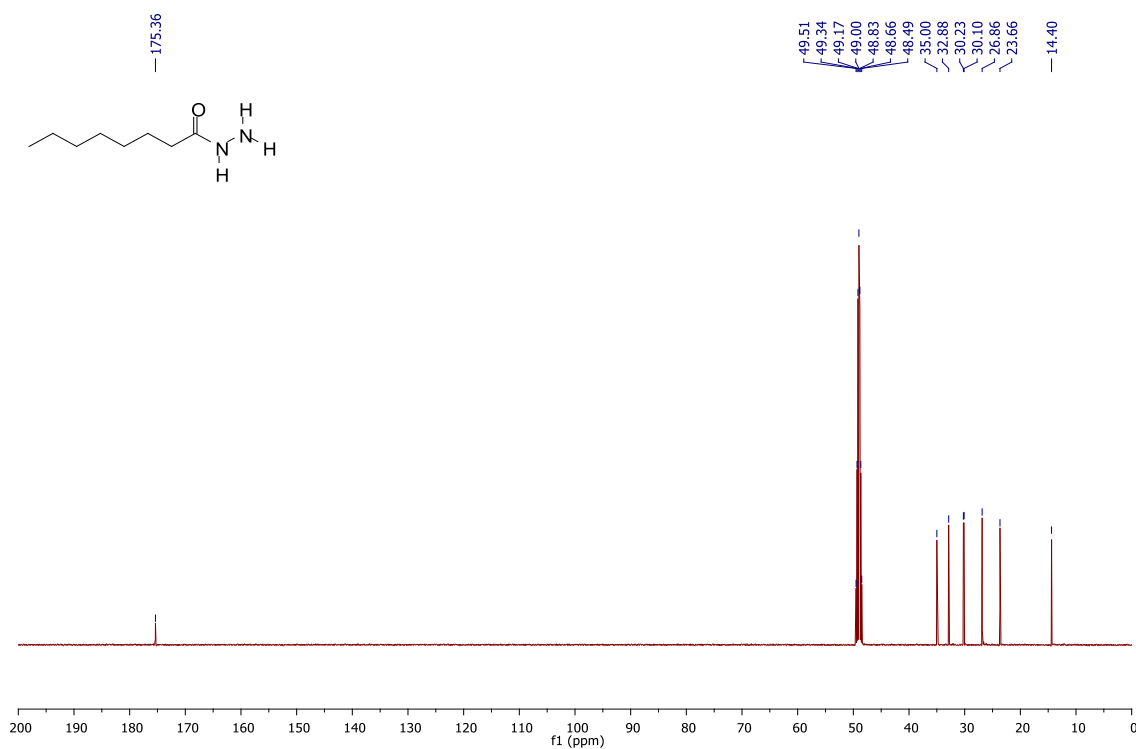
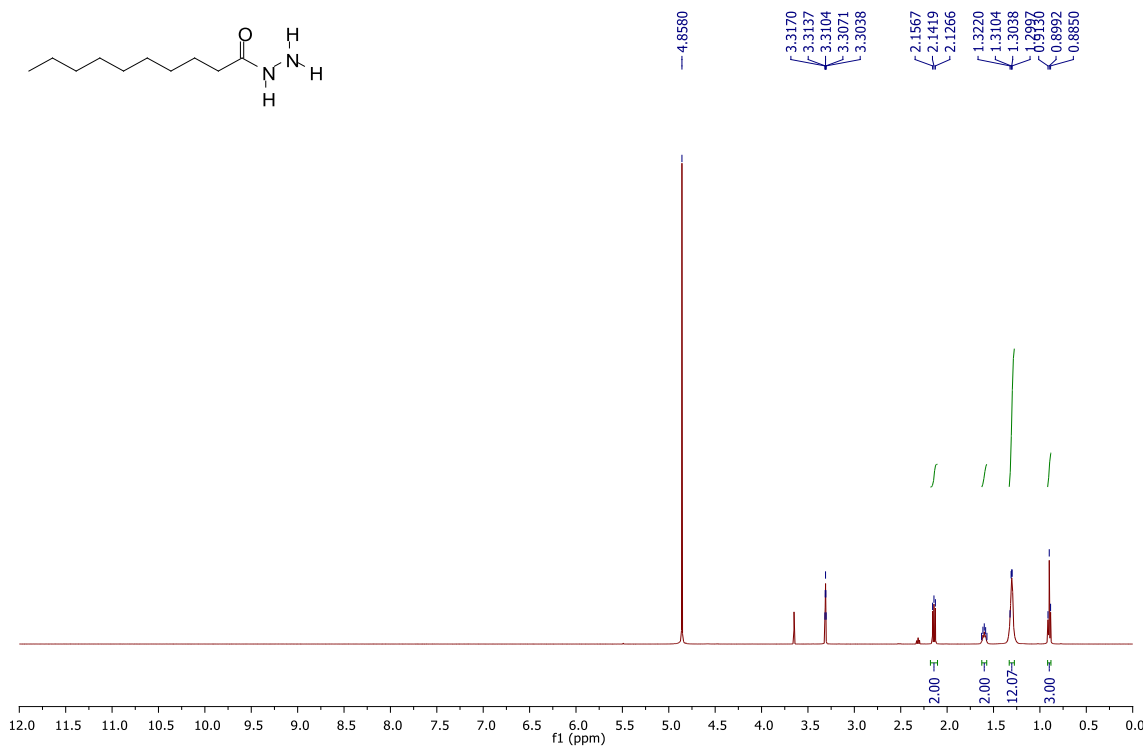
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **7**.Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **8**.

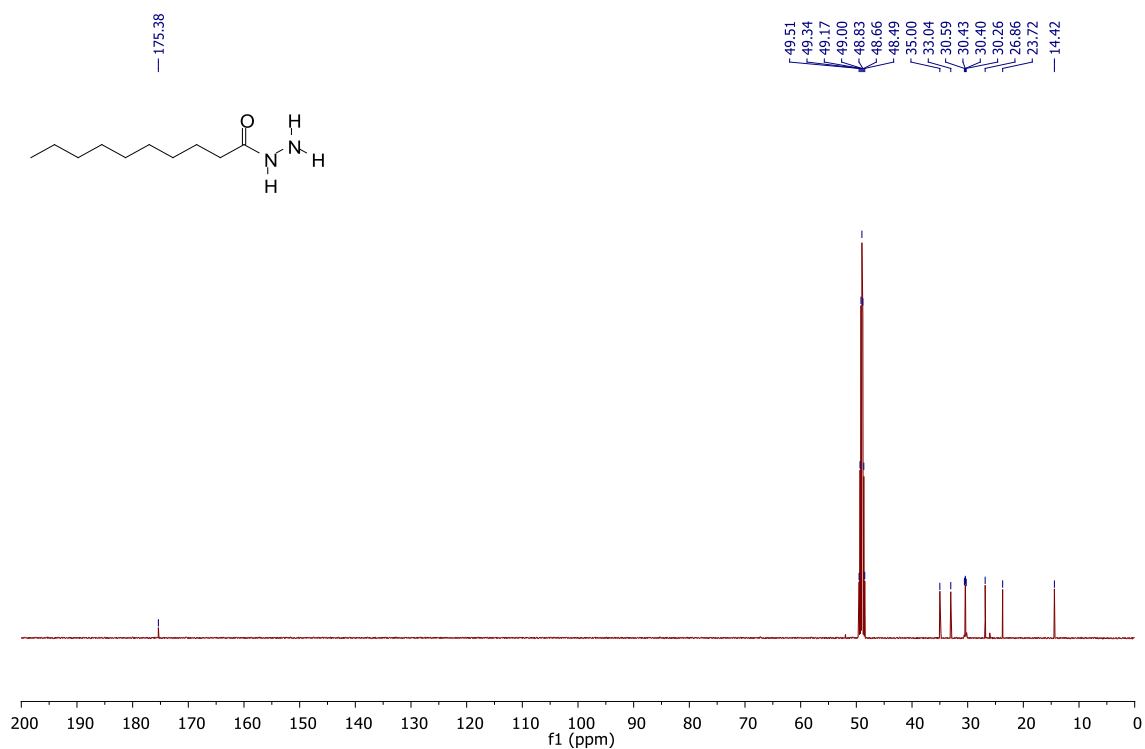
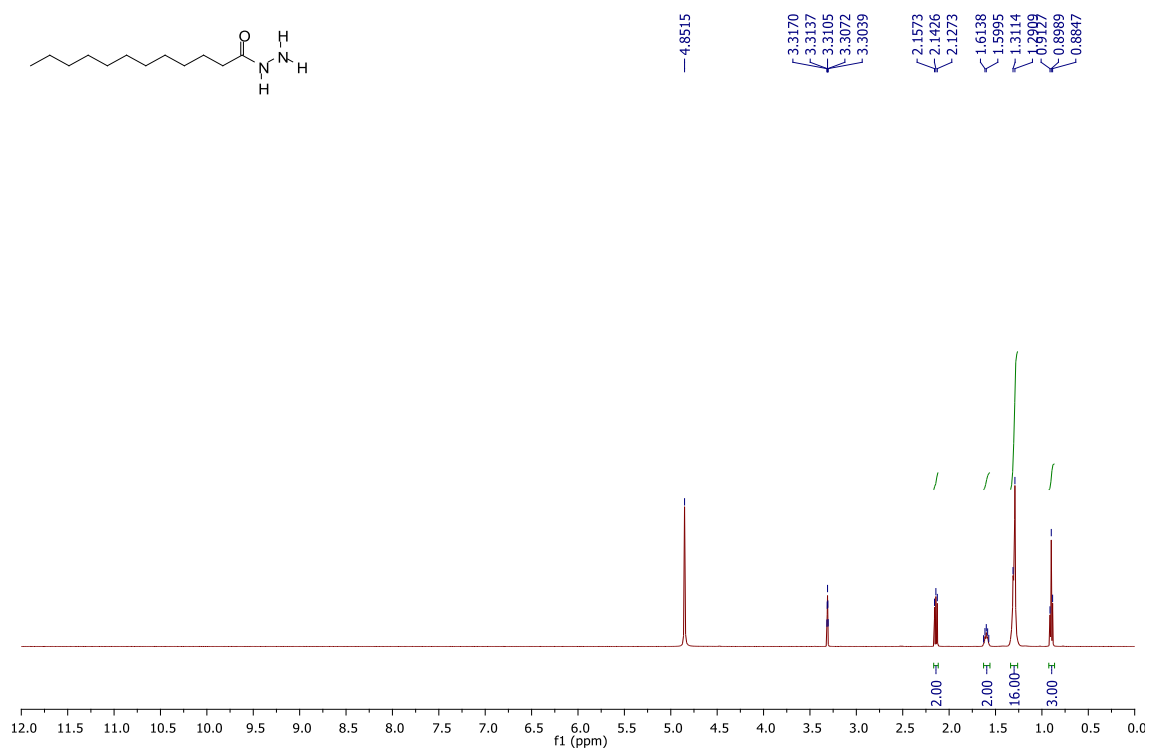




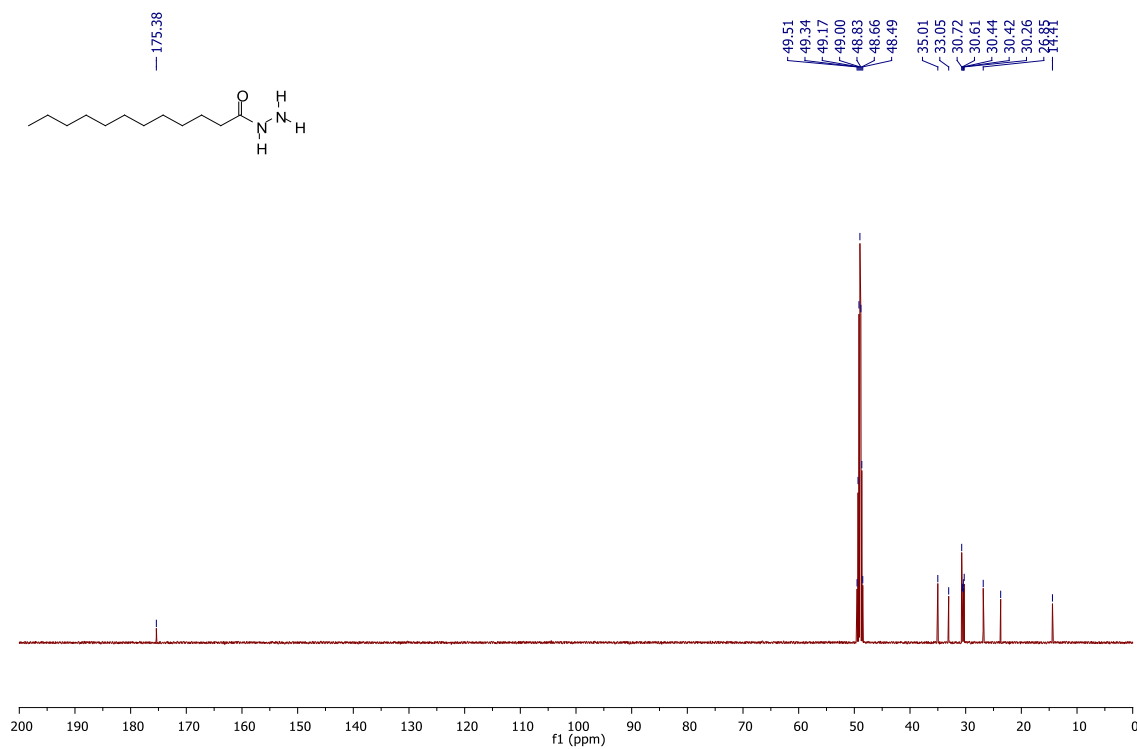


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **10**.Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz) do composto **11**.

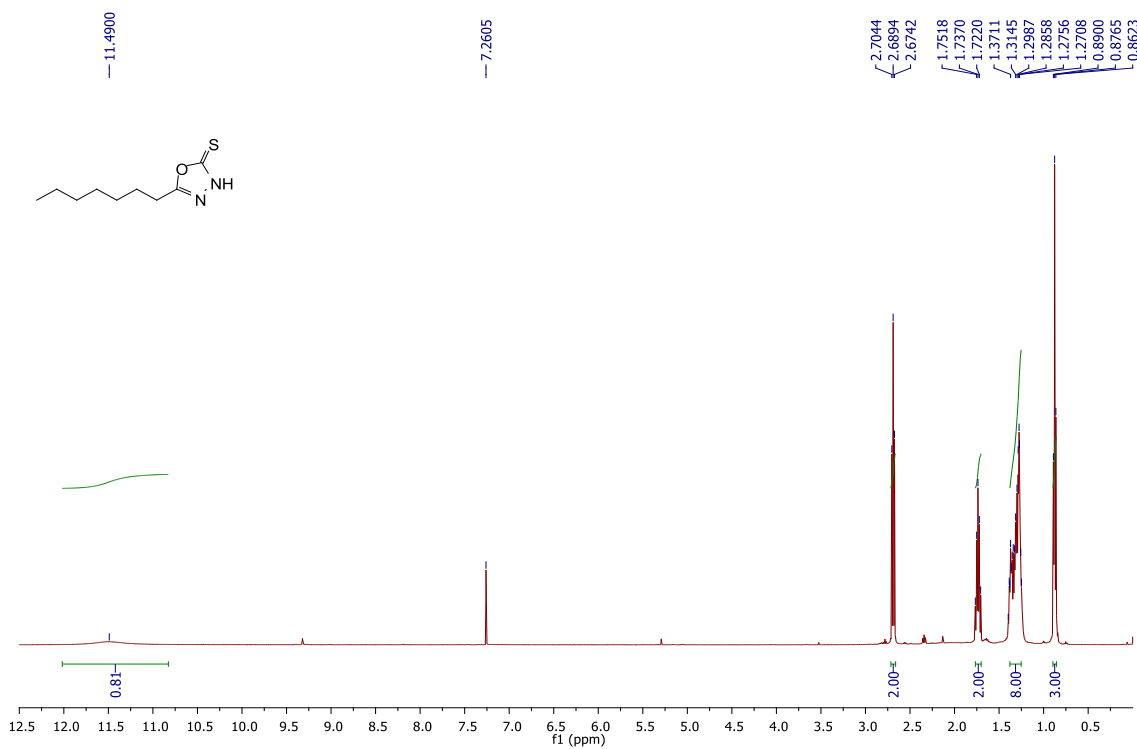
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 125 MHz) do composto **11**.Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz) do composto **12**.

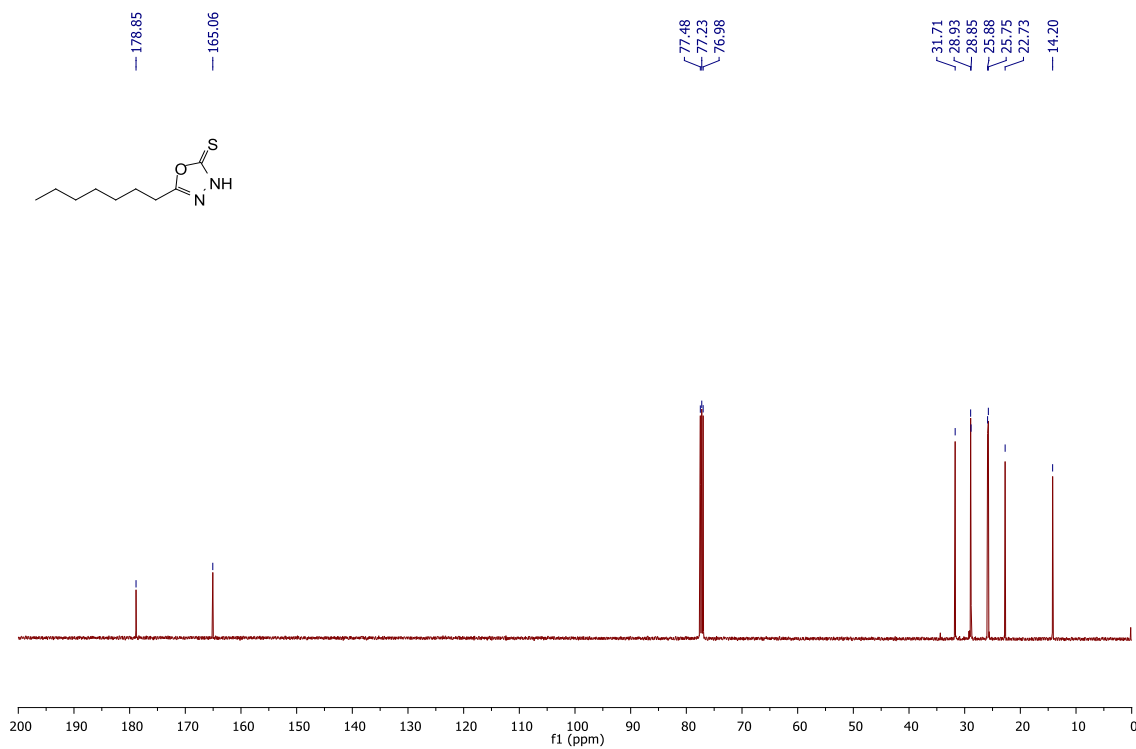
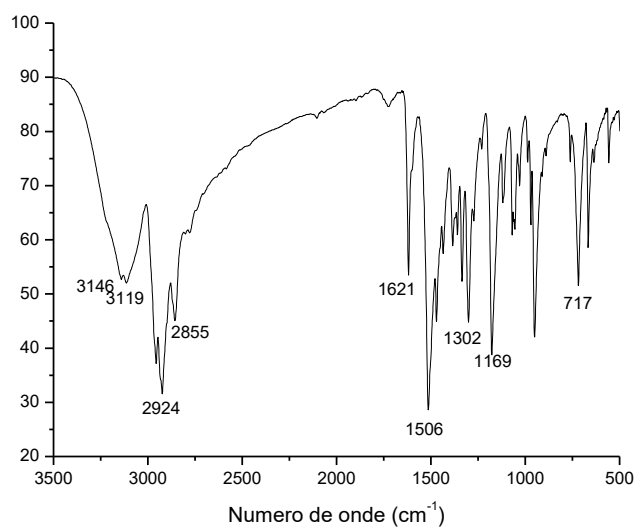
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 125 MHz) do composto **12**.Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz) do composto **13**.

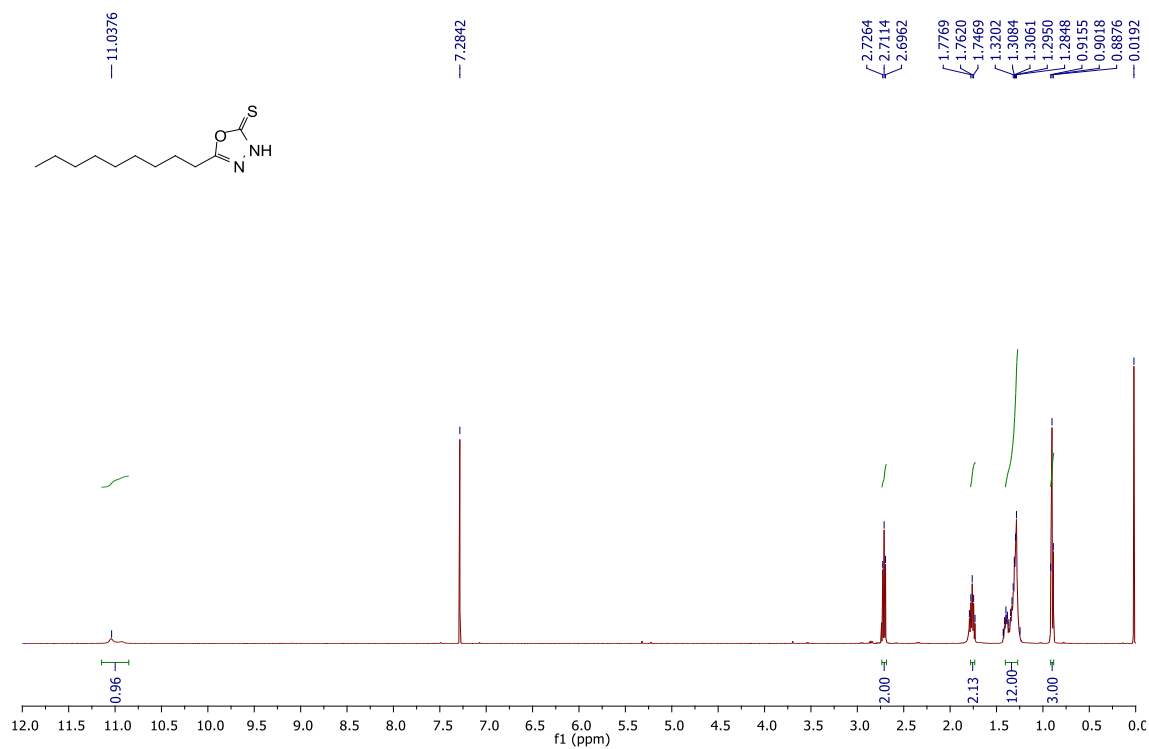
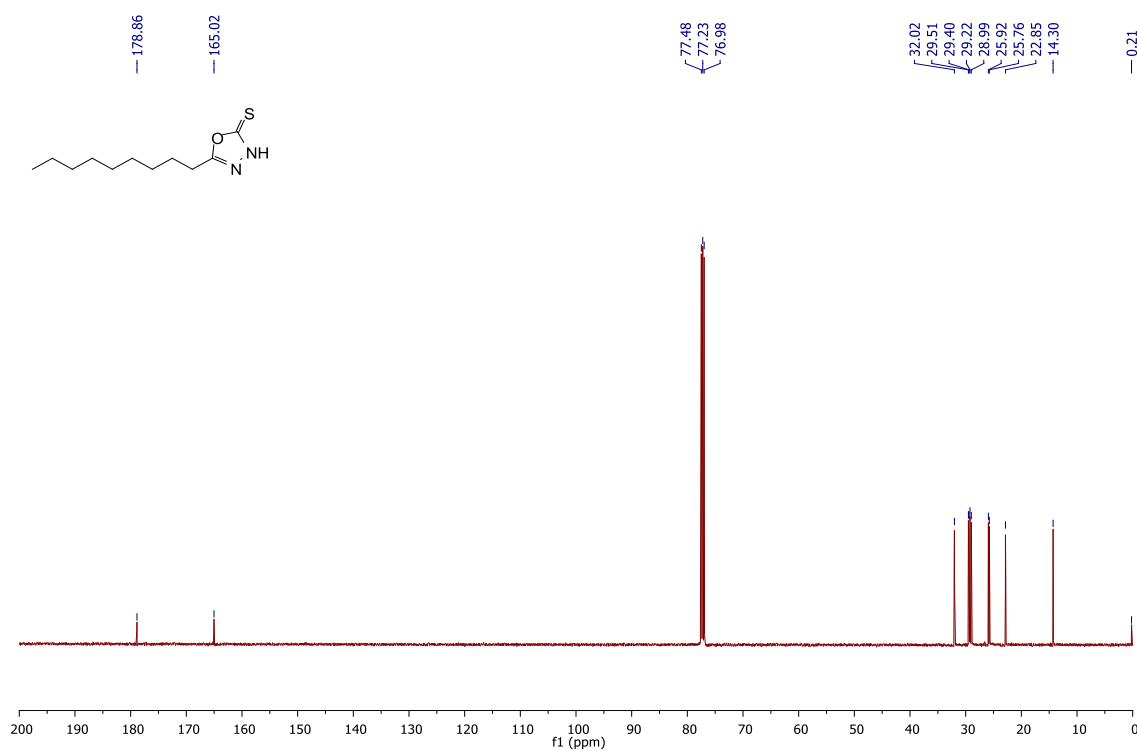
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 125 MHz) do composto **13**.



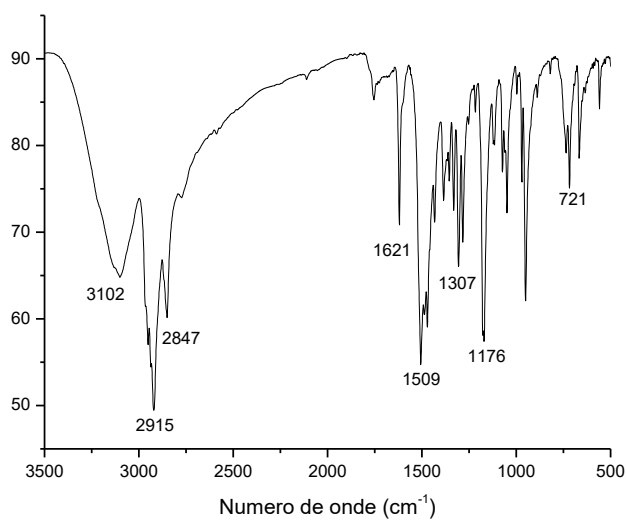
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **16**.



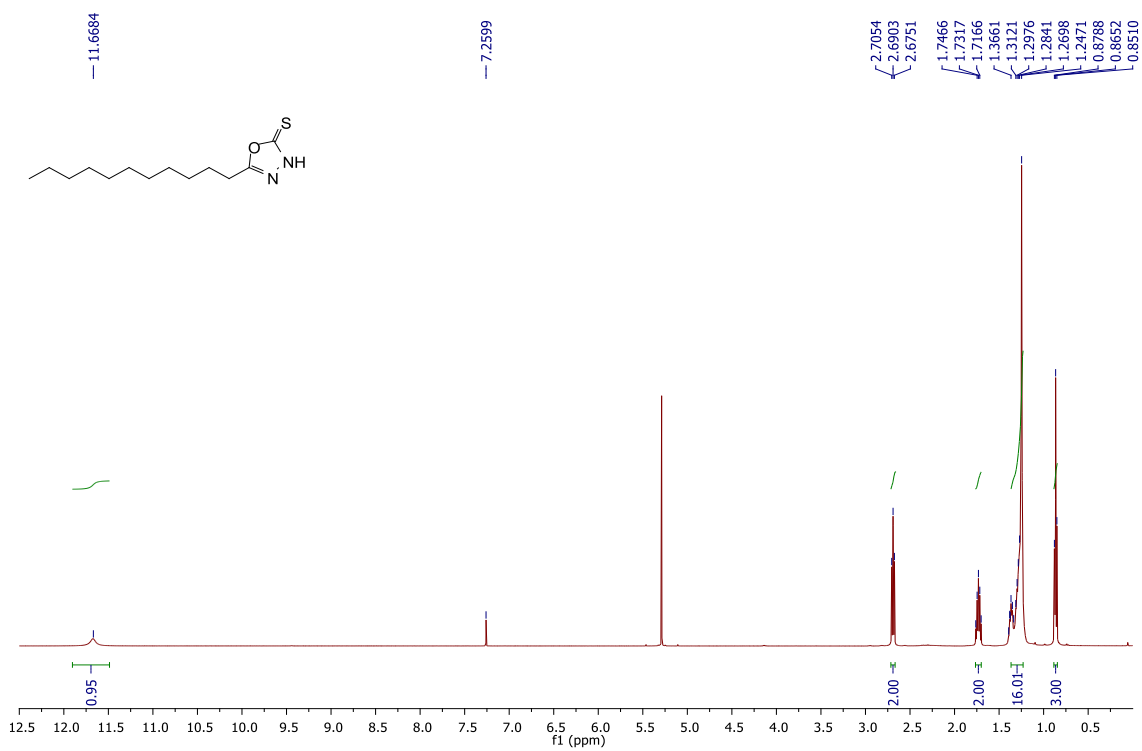
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **16**.Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **16**.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **17**.Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **17**.

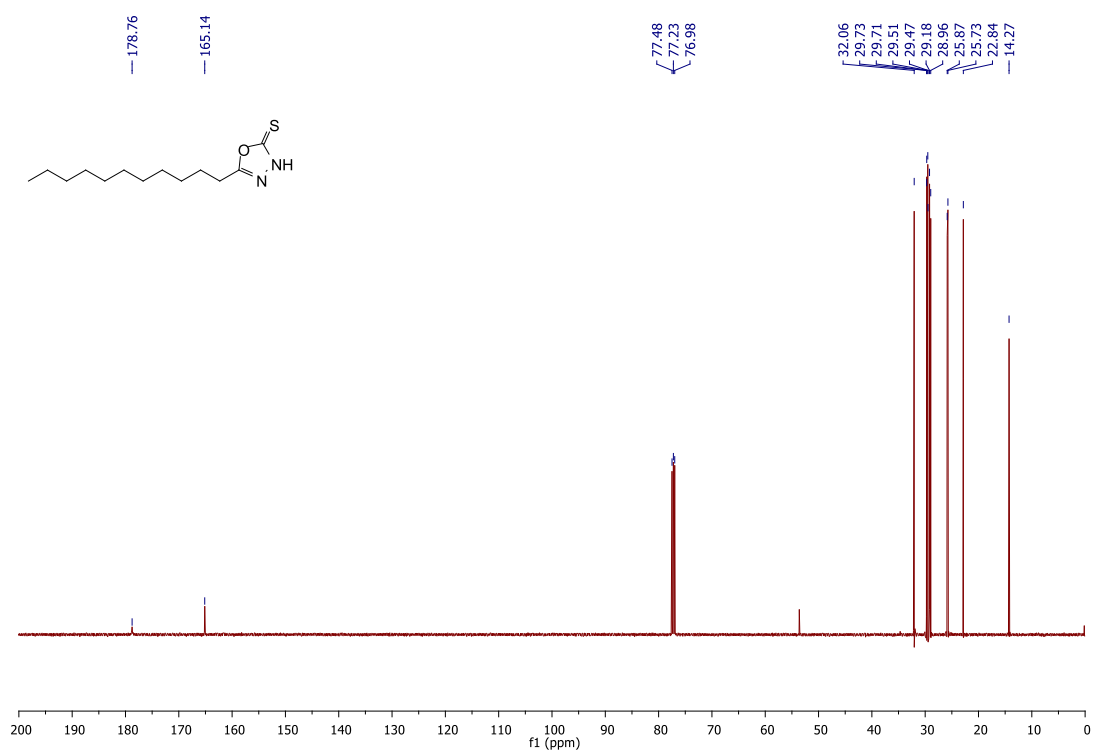
Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **17**.

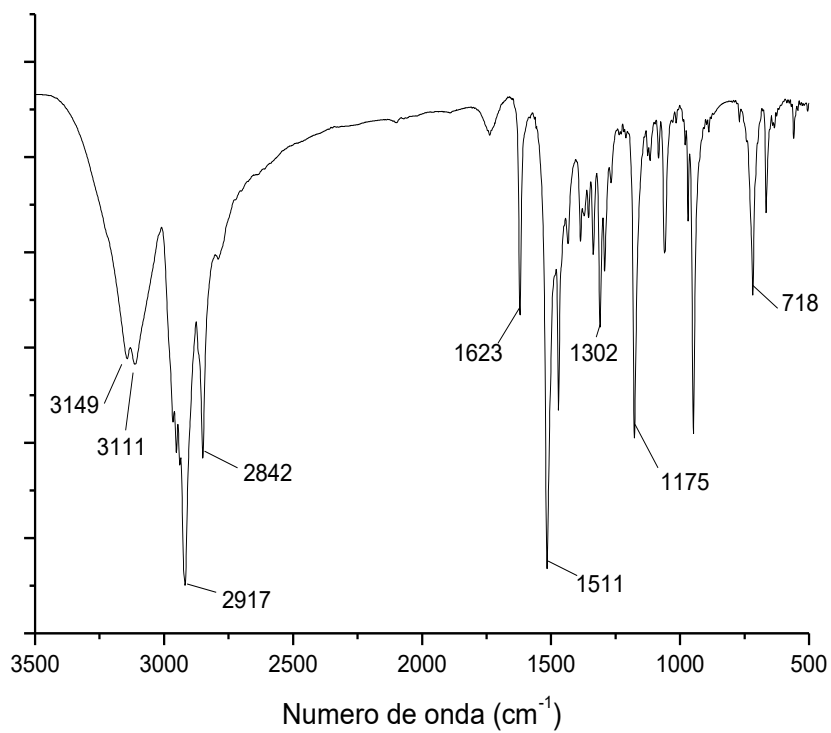


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **18**.

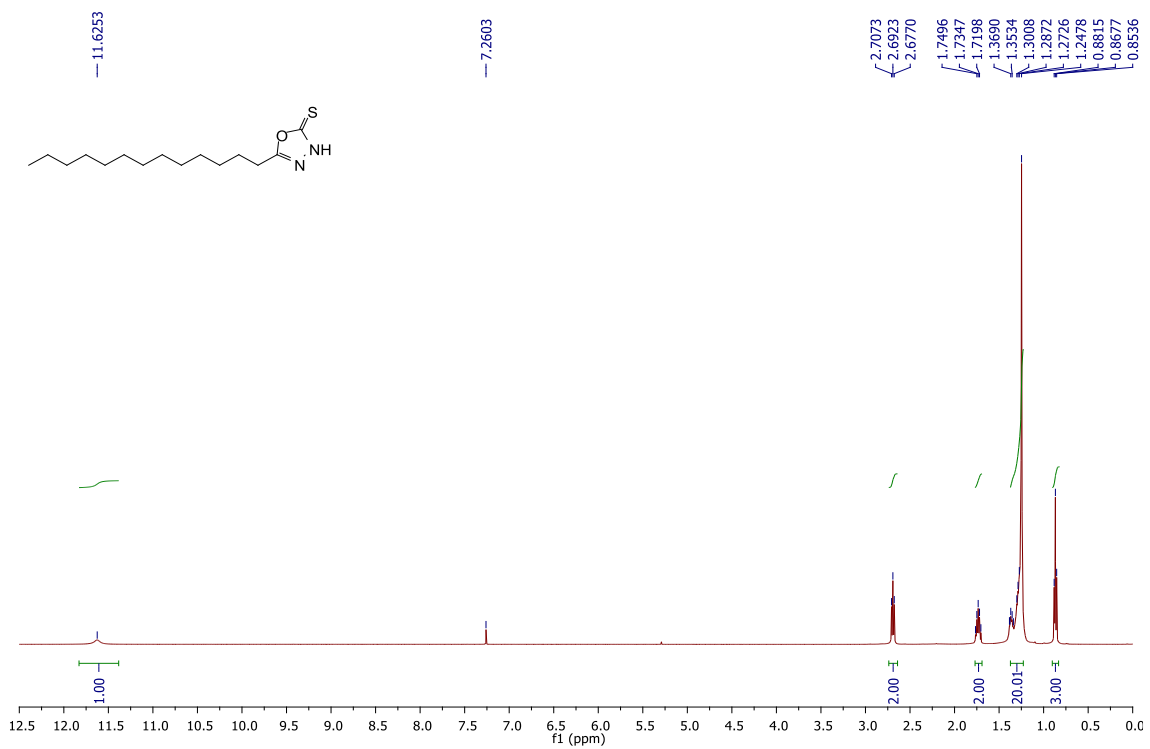


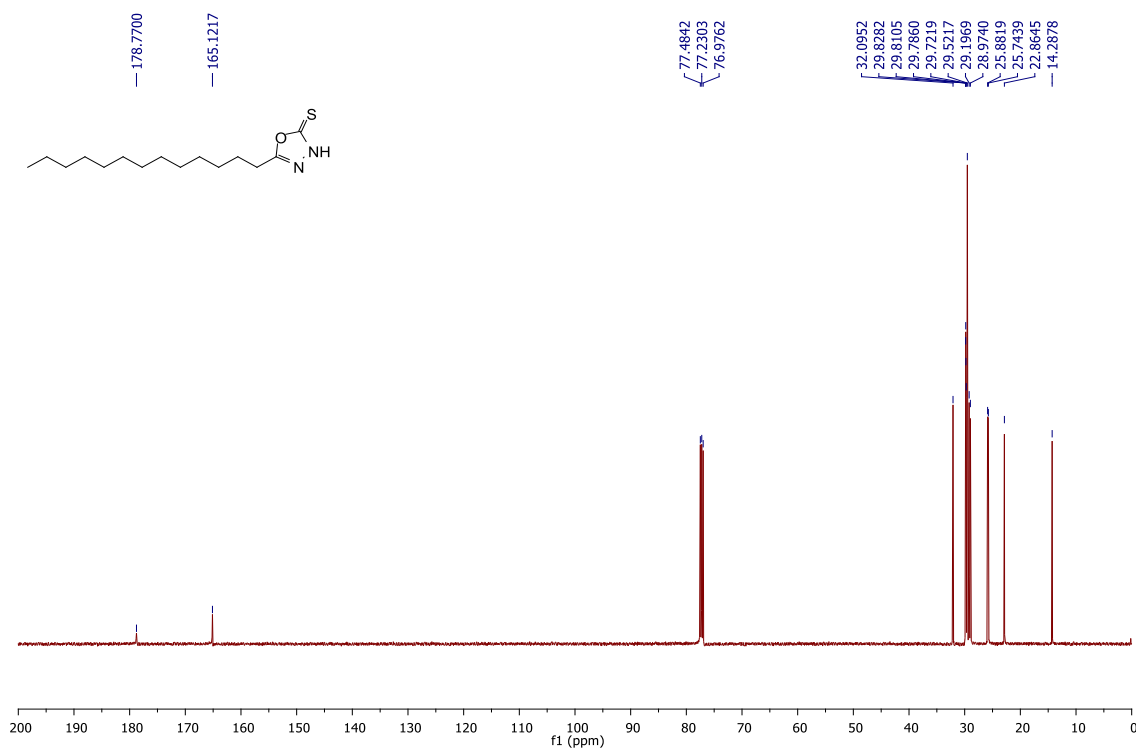
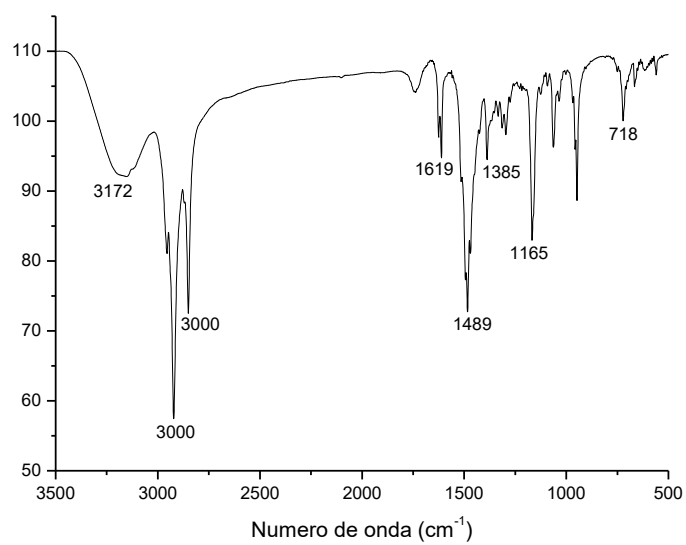


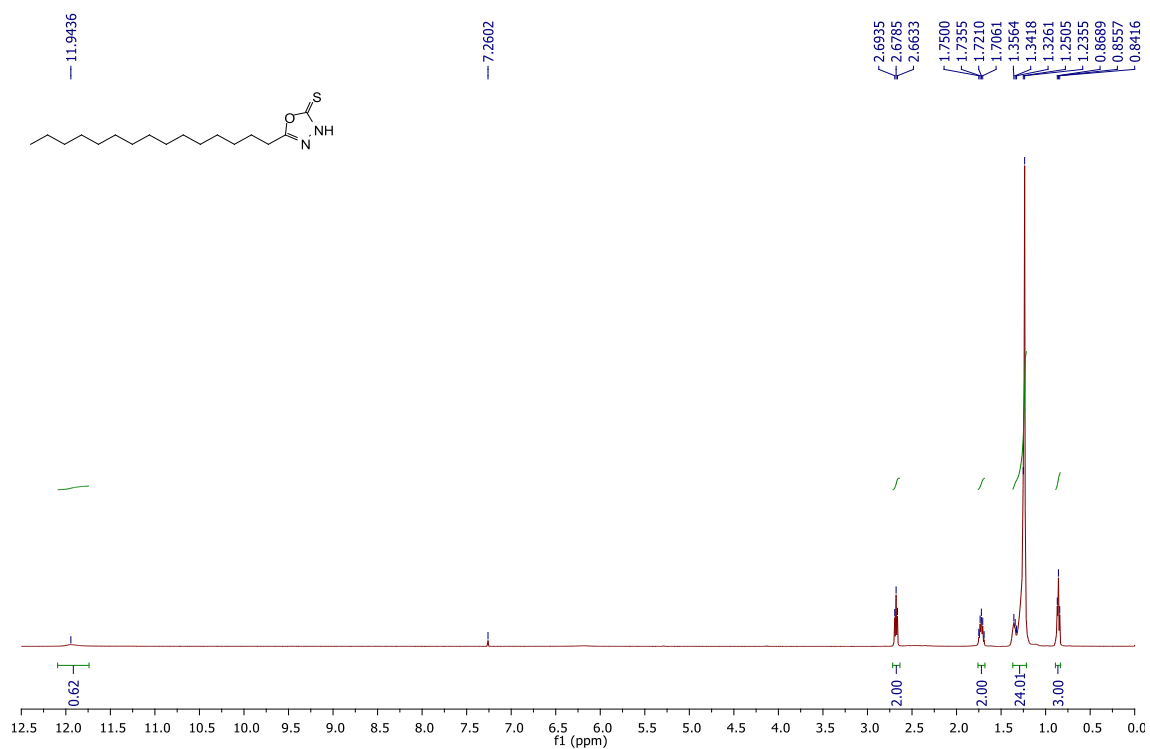
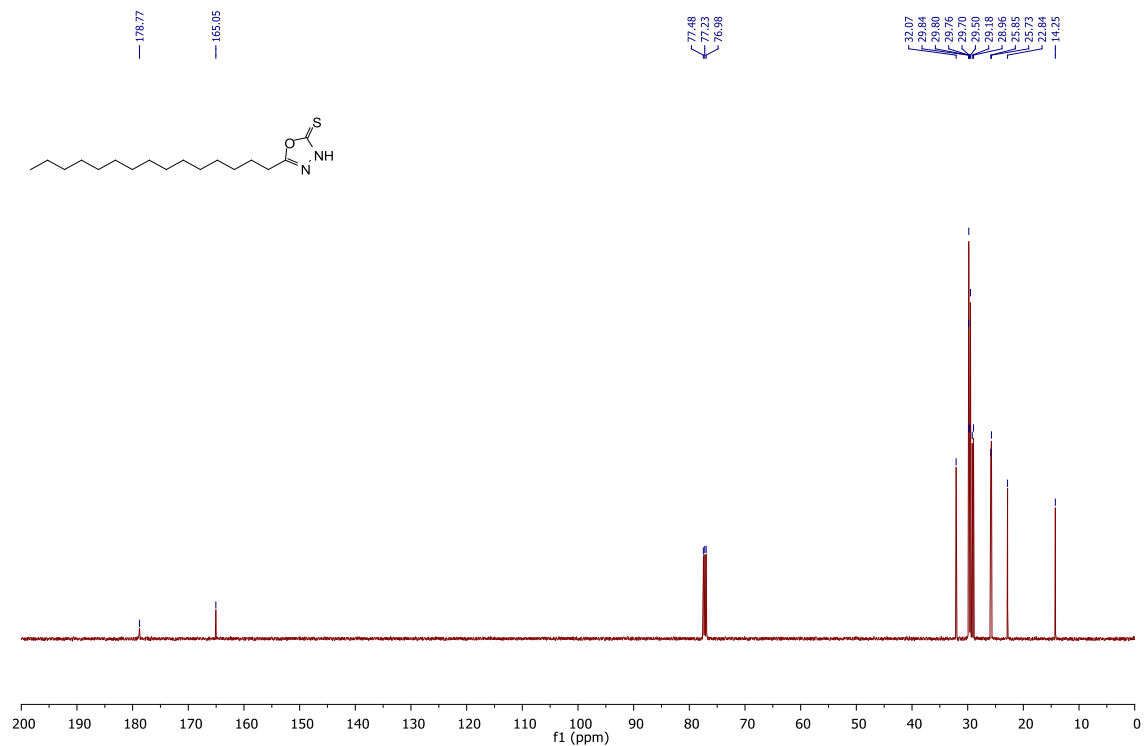
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **18**.Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **18**.

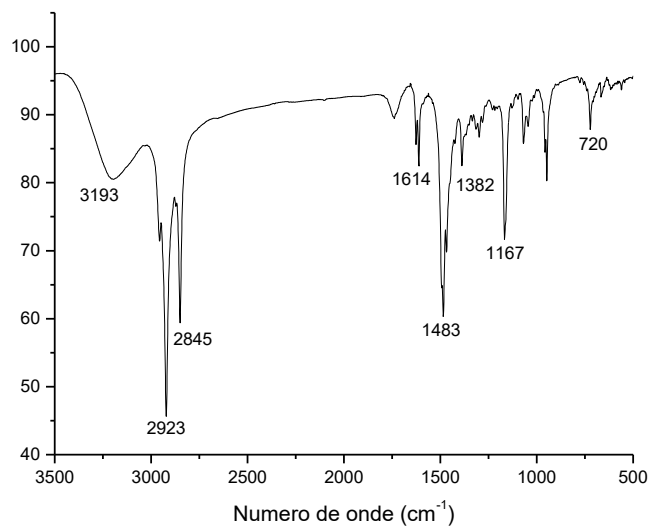
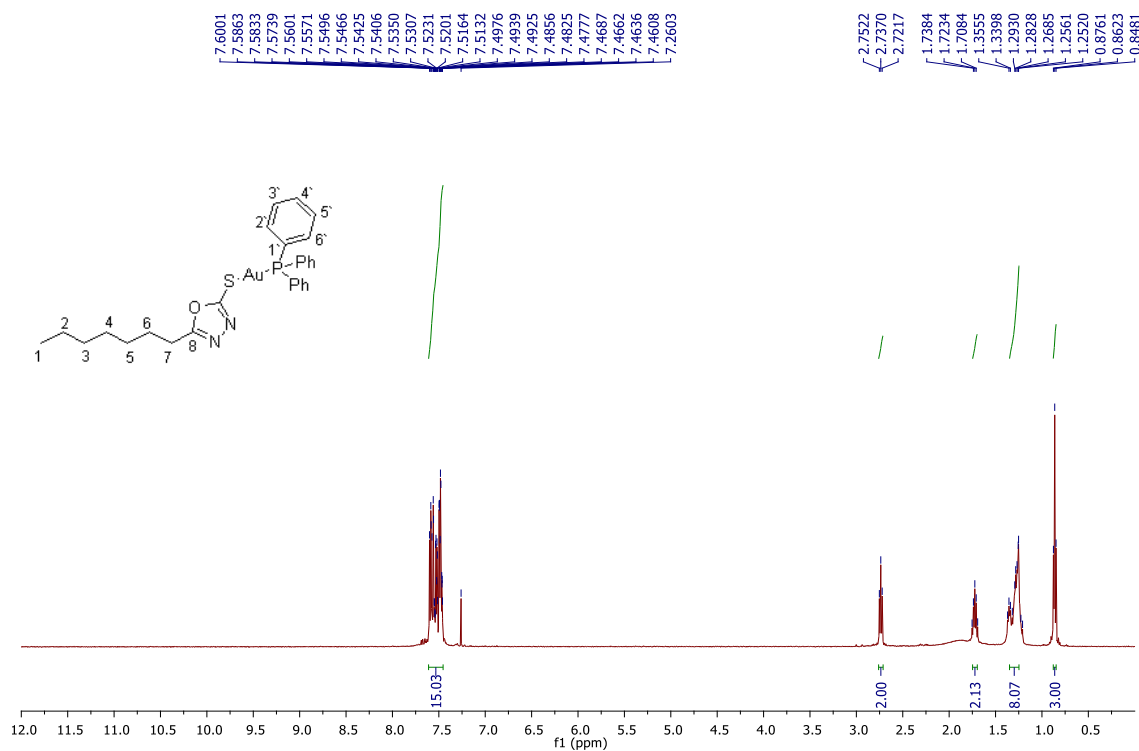


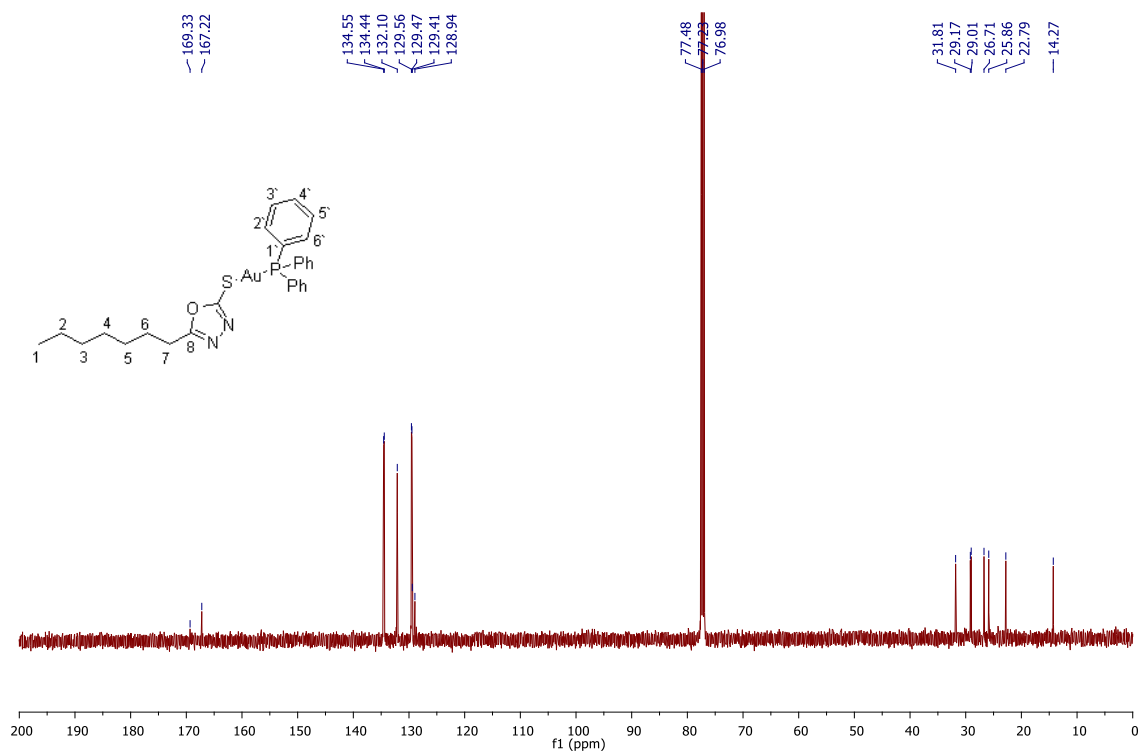
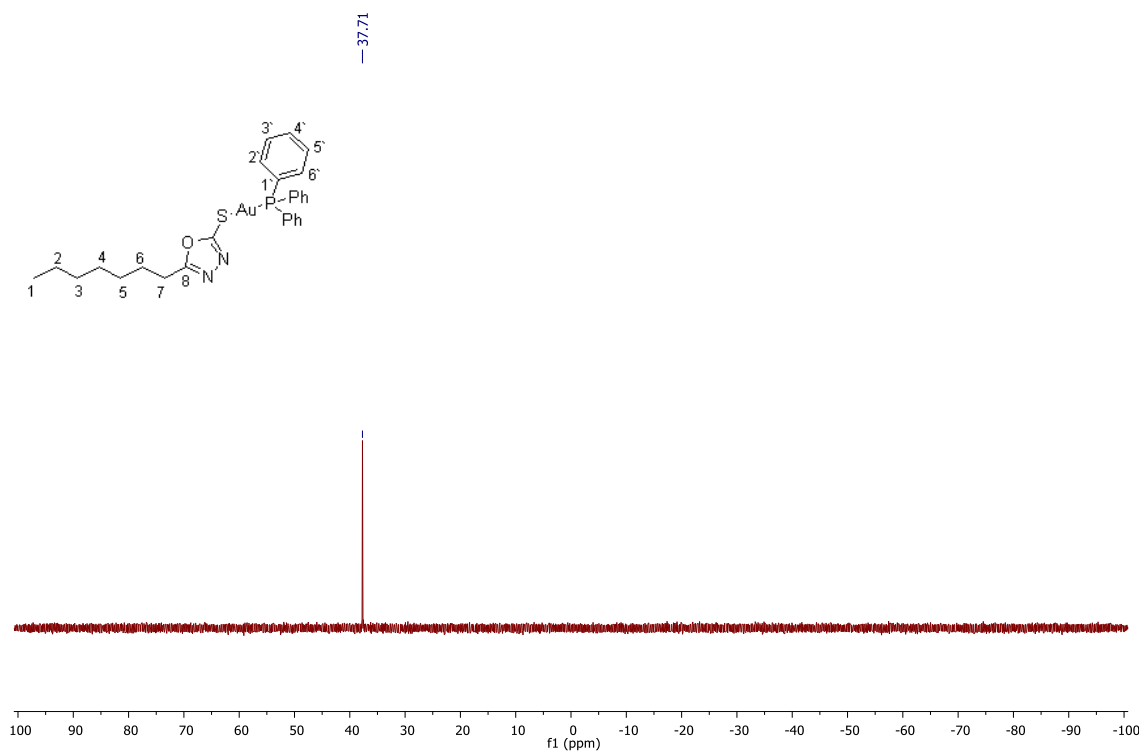
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do composto **19**.



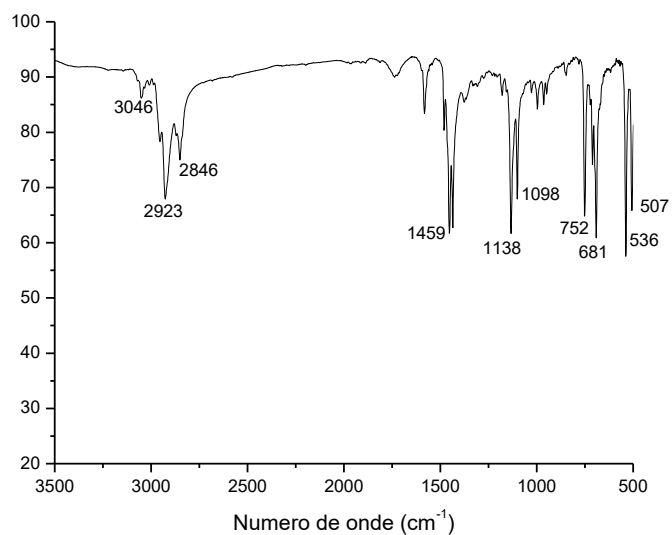
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **19**.Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **19**.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **20**.Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **20**.

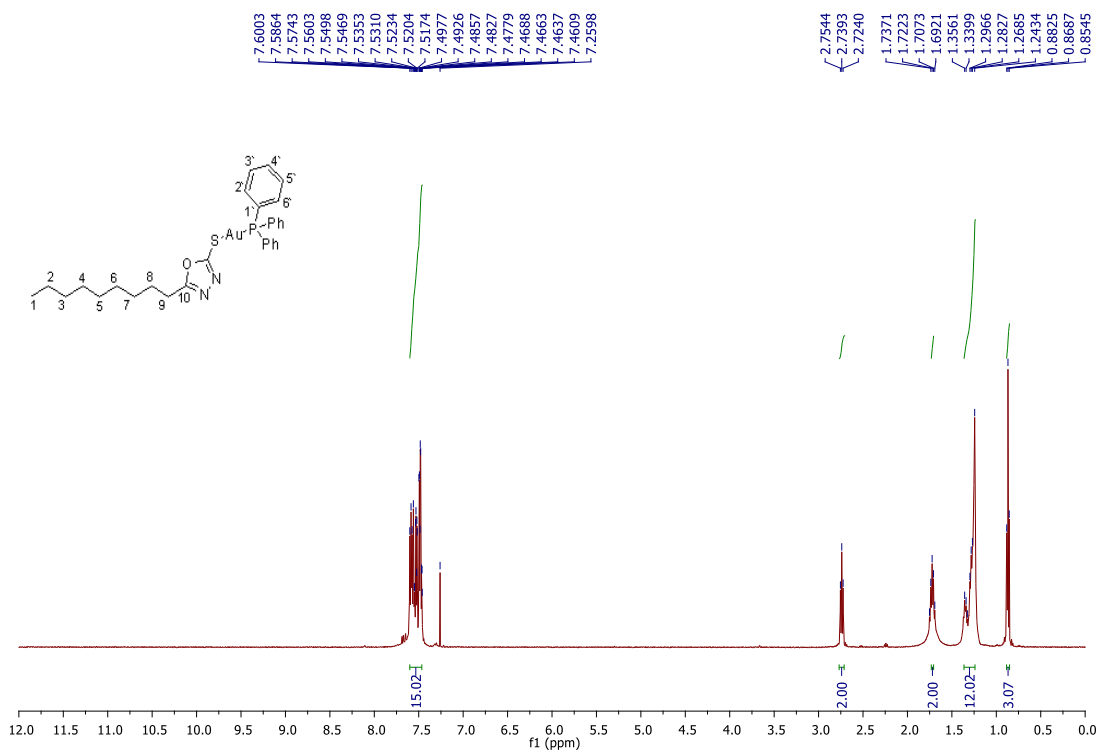
Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **20**.Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **21**.

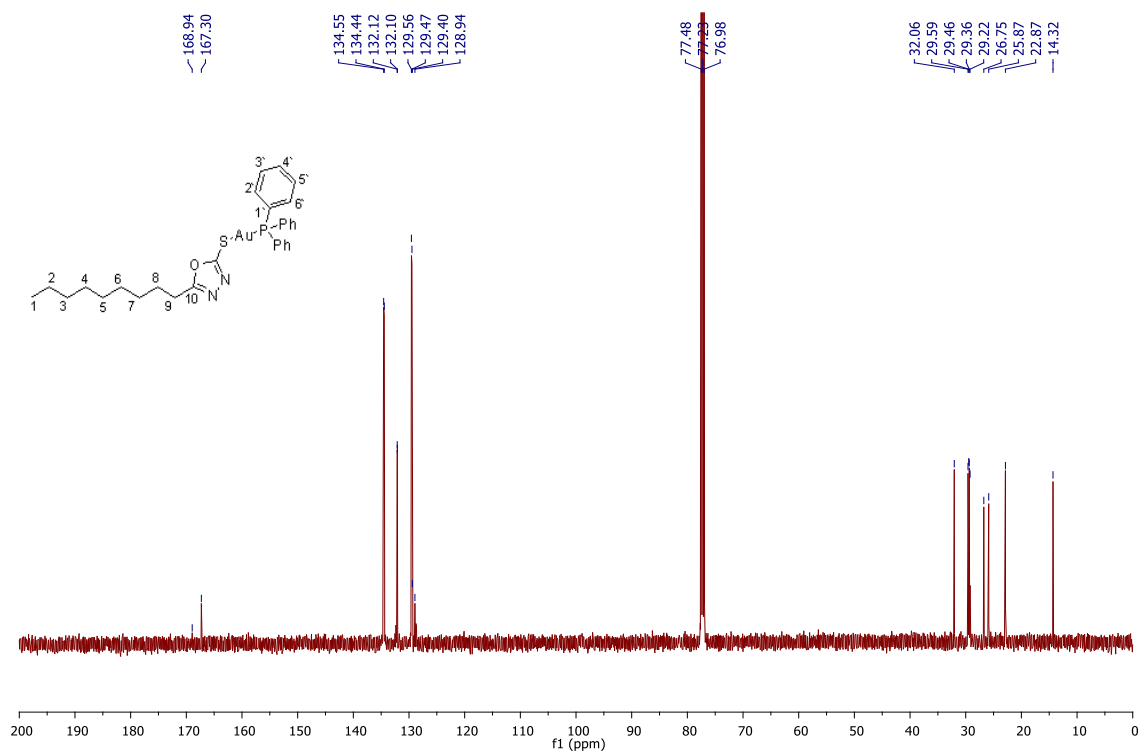
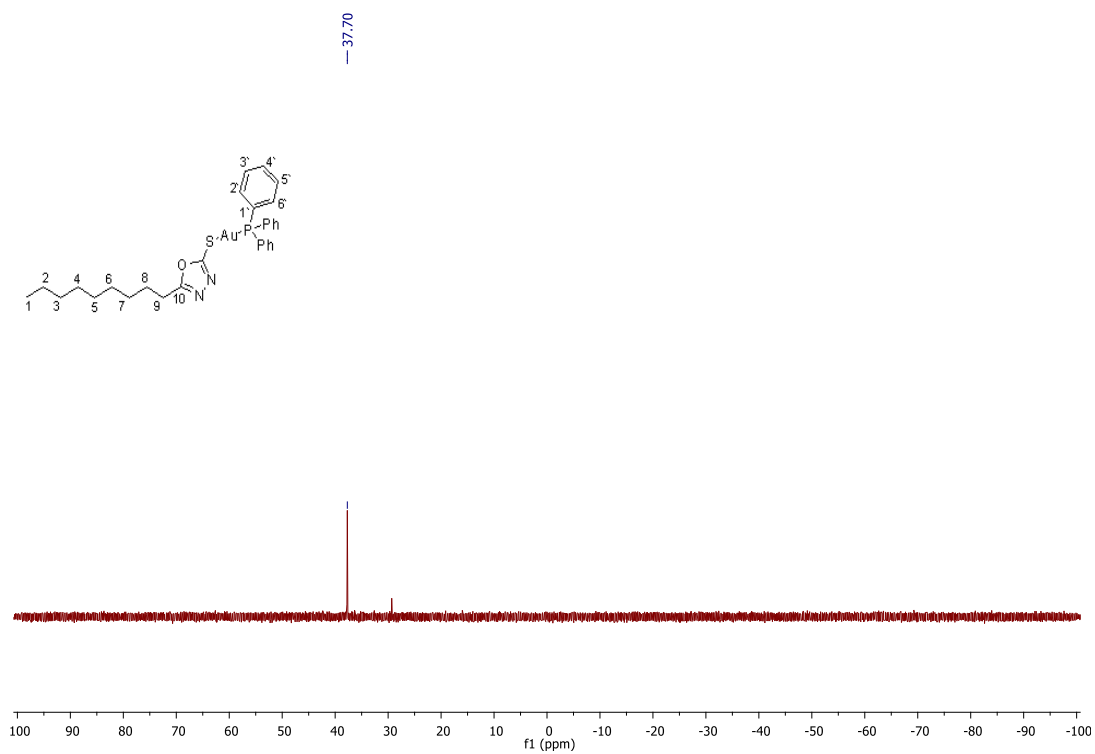
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **21**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **21**.

Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **21**.



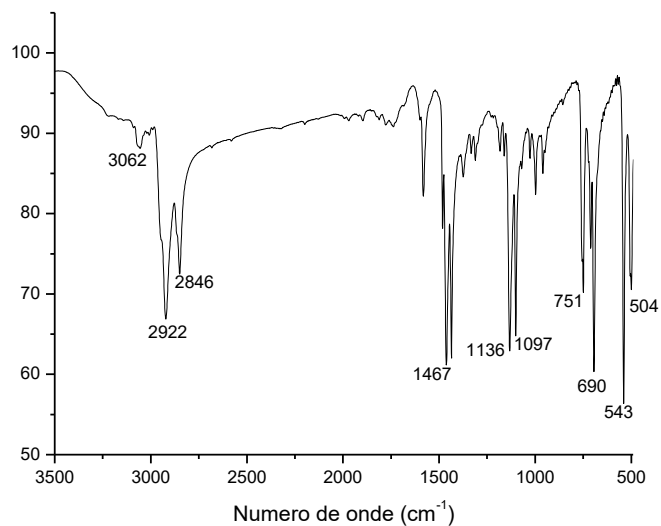
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **22**.



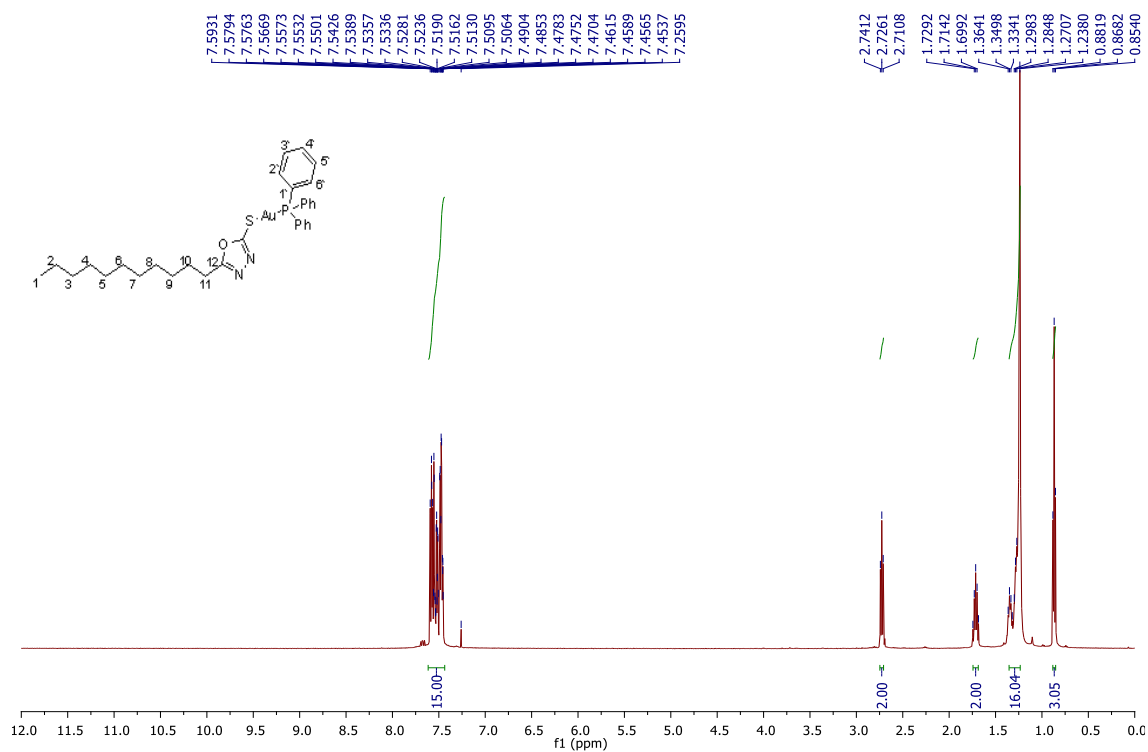
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **22**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **22**.

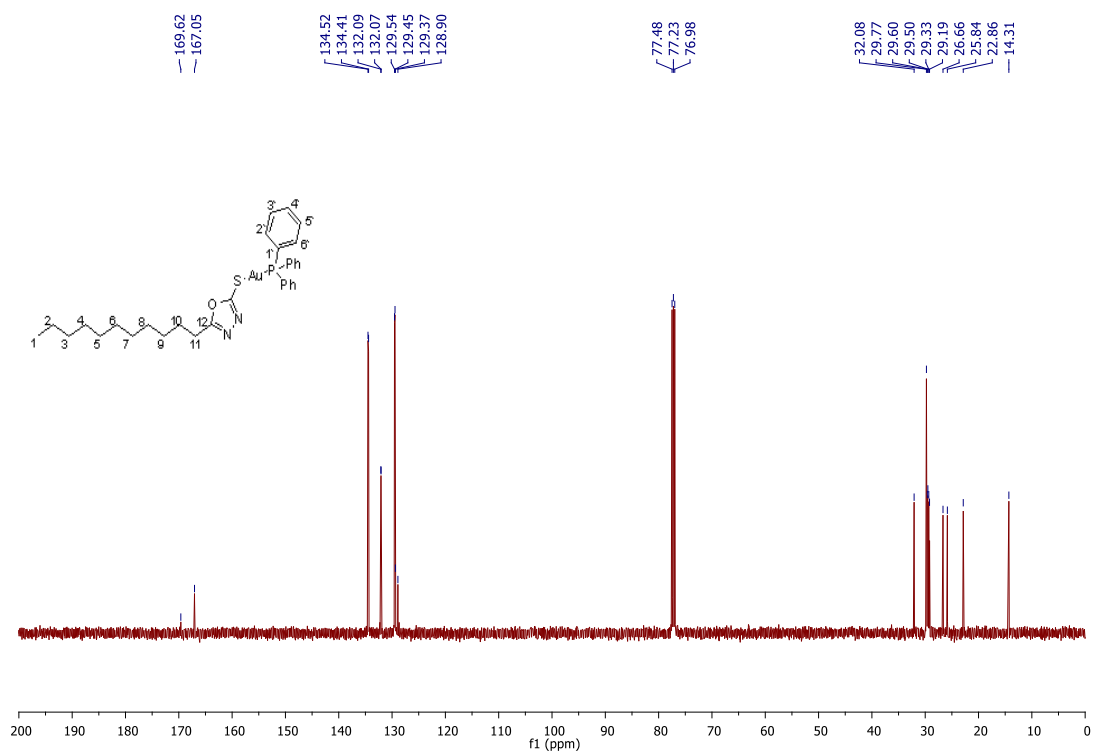
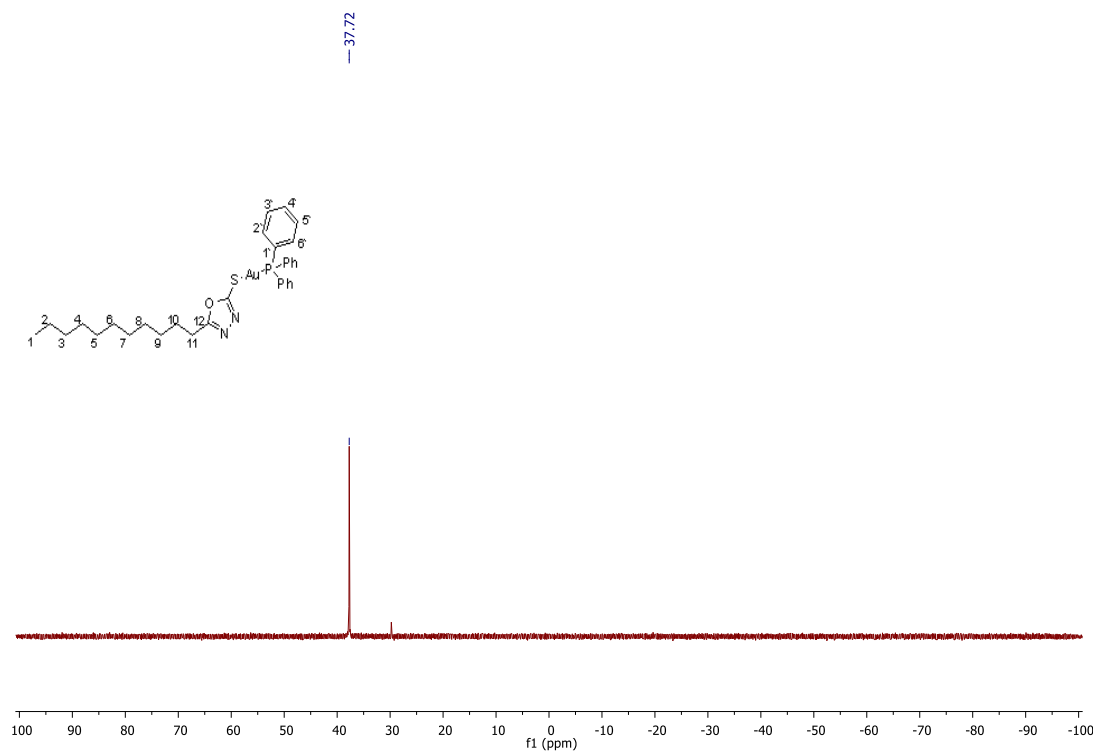


Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **22**.

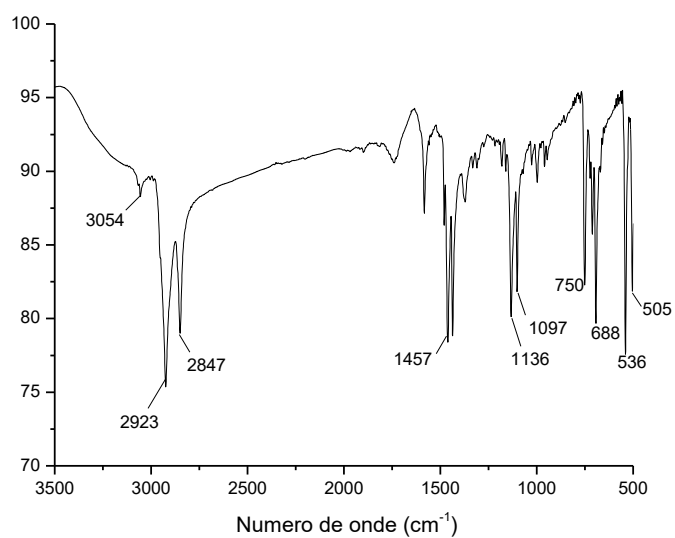


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **23**.

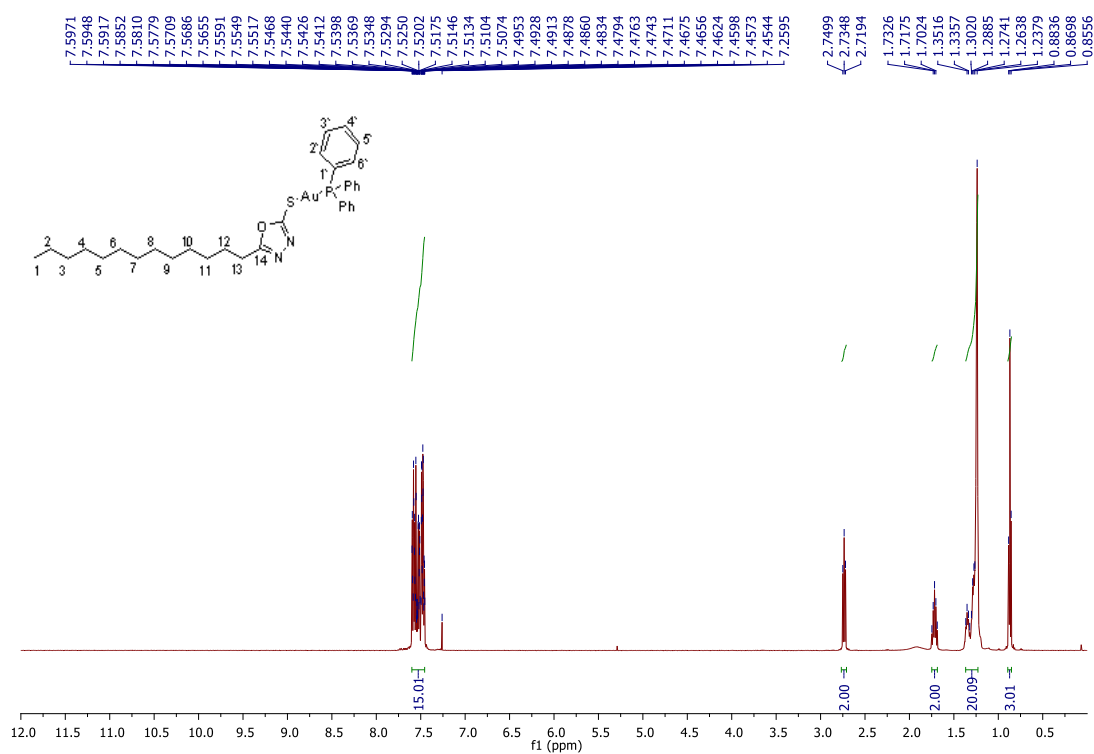


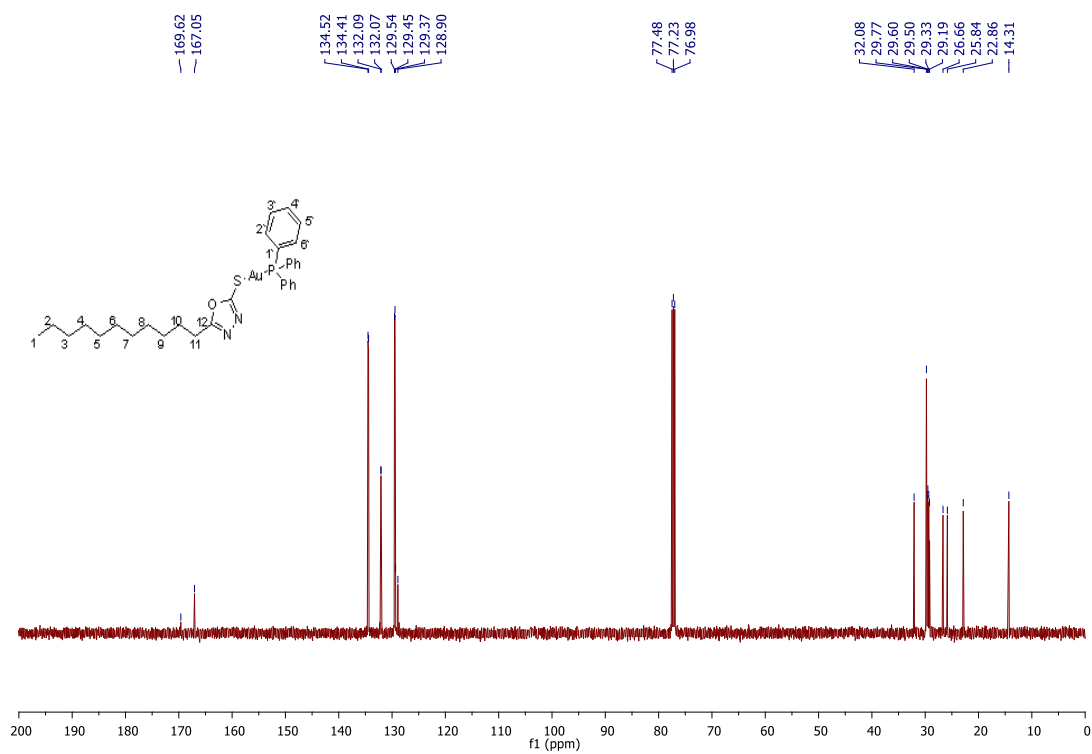
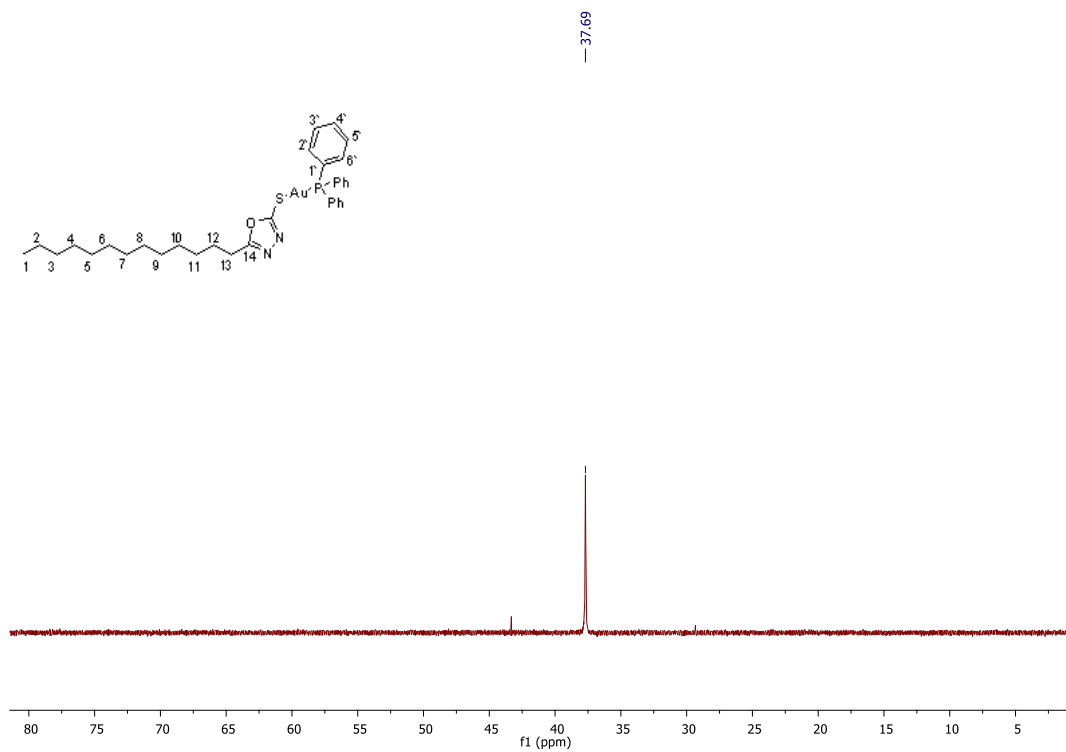
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **23**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **23**.

Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **23**.

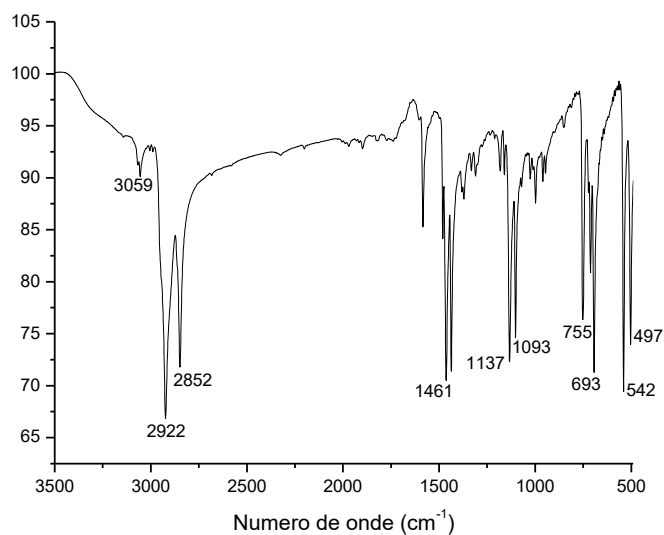


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **24**.

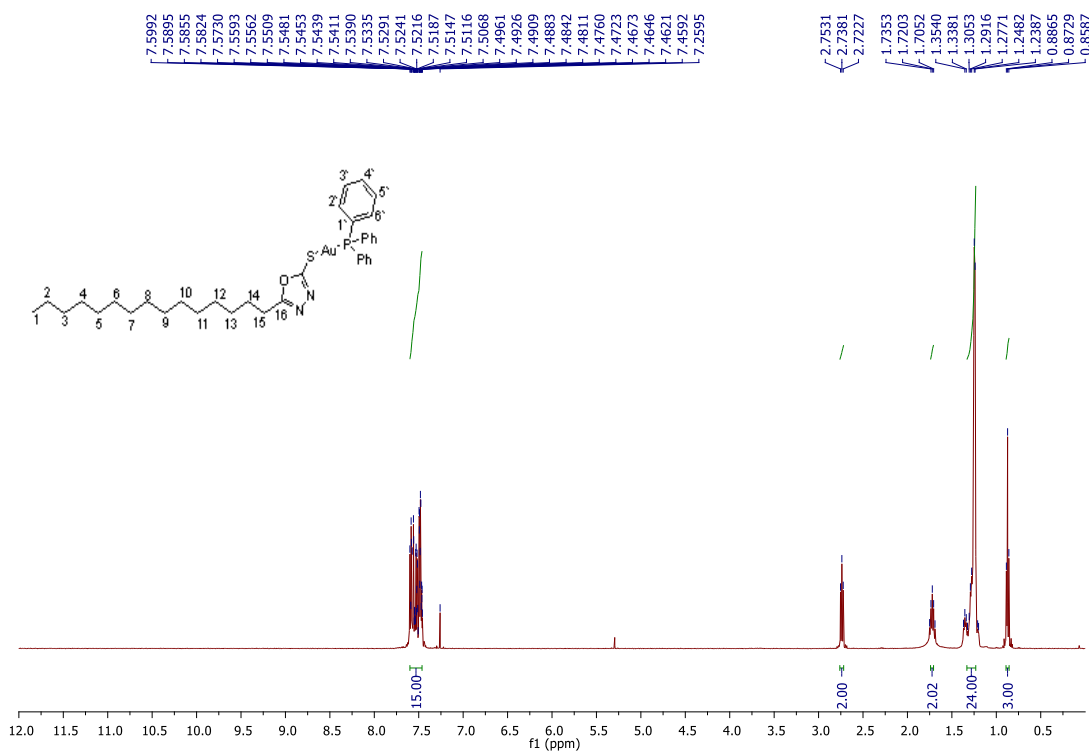


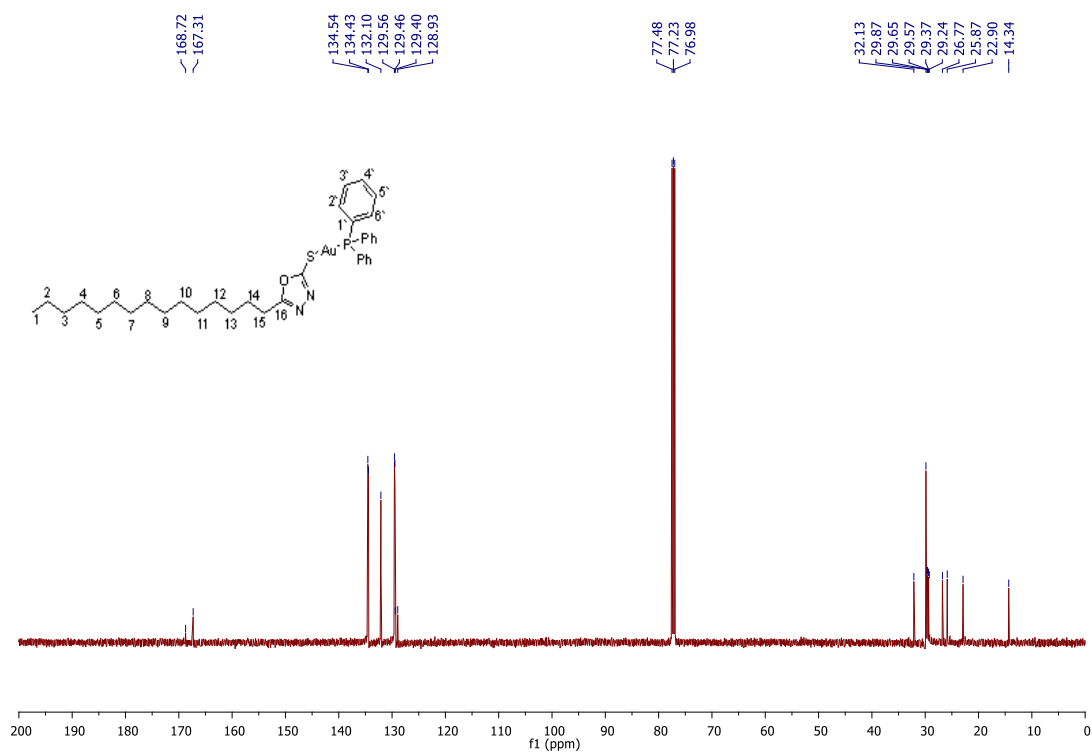
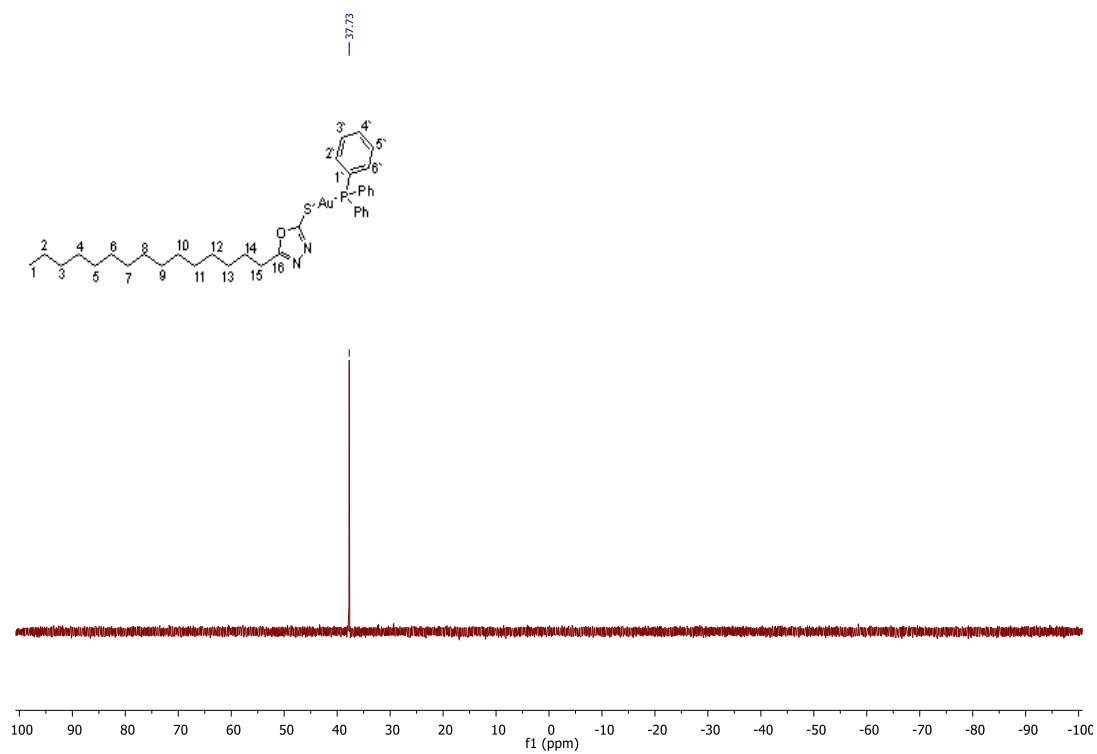
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **24**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **24**.

Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **24**.

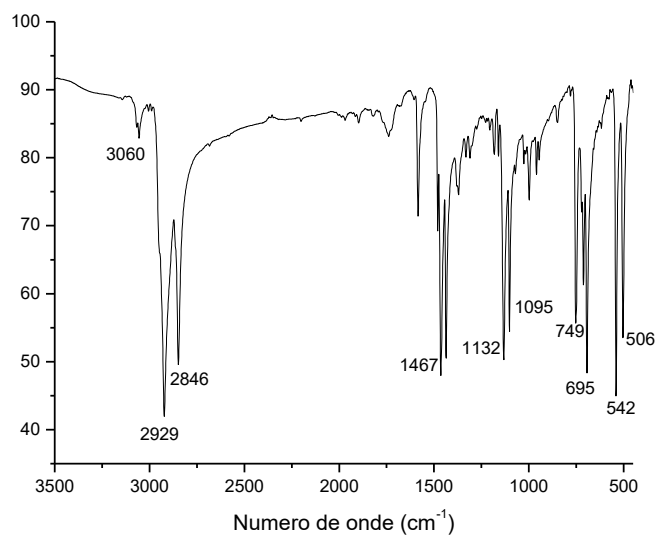


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do composto **25**.

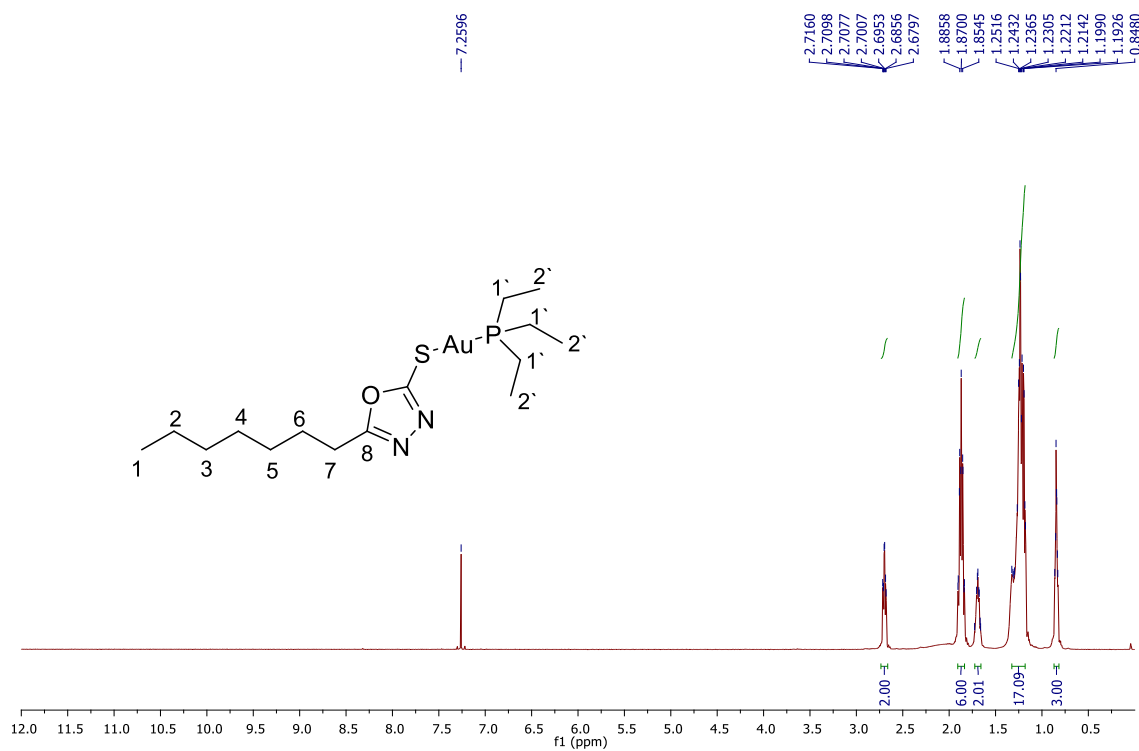


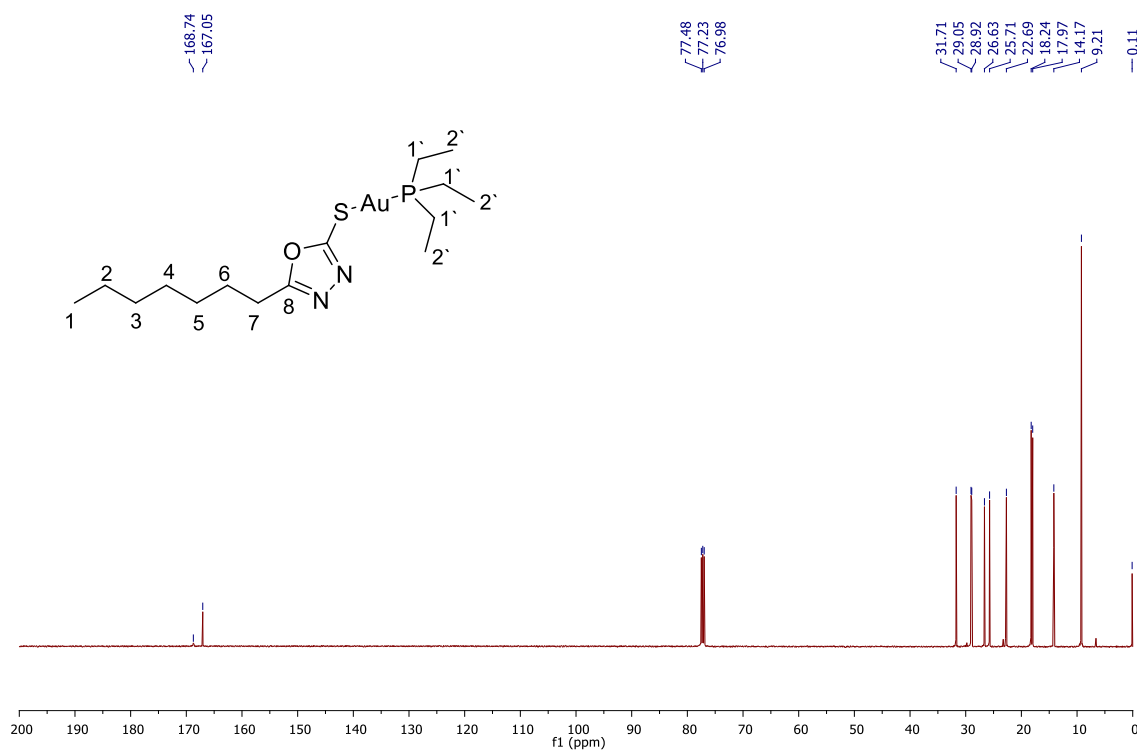
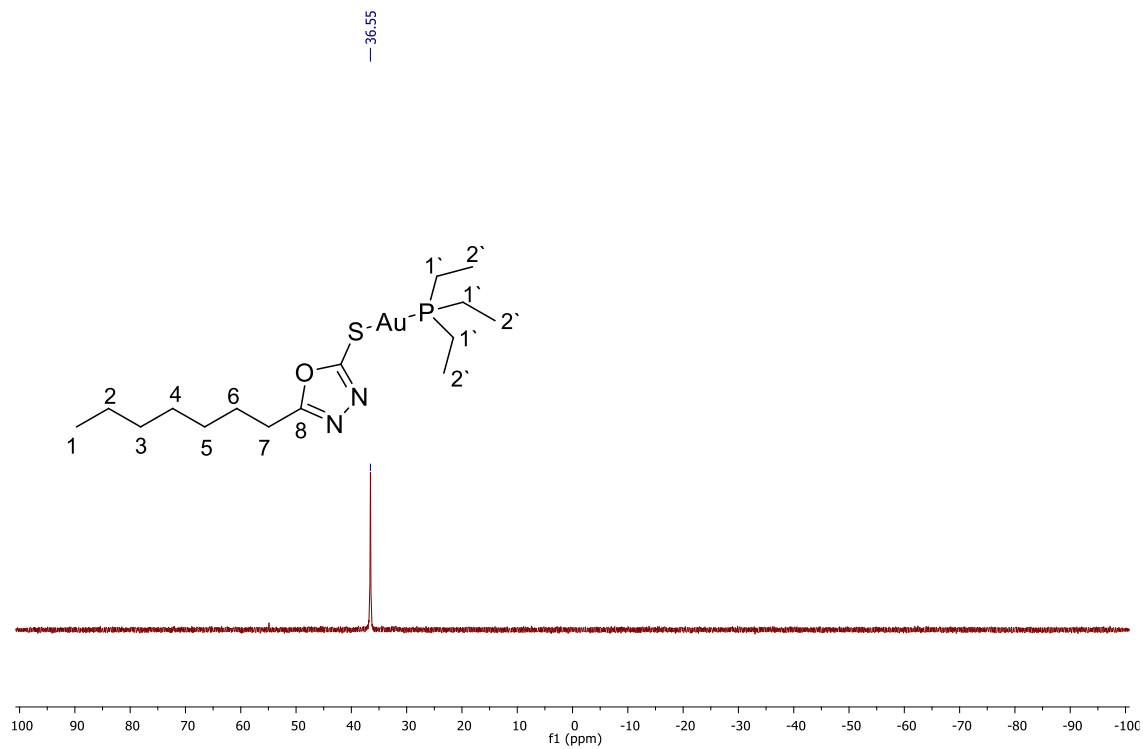
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **25**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **25**.

Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **25**.



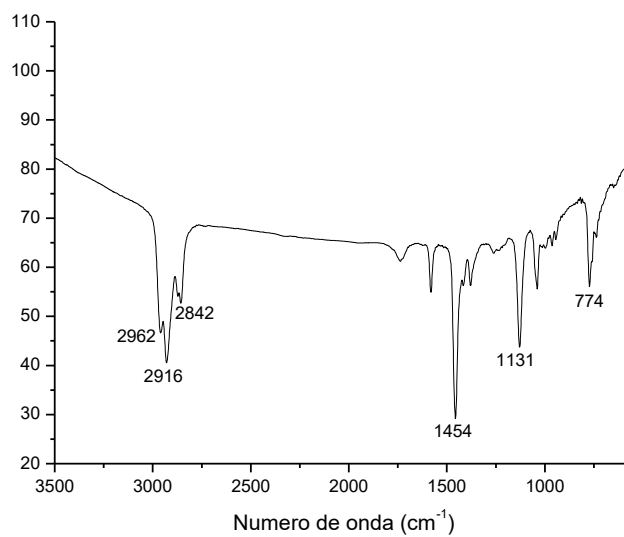
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do composto **26**.



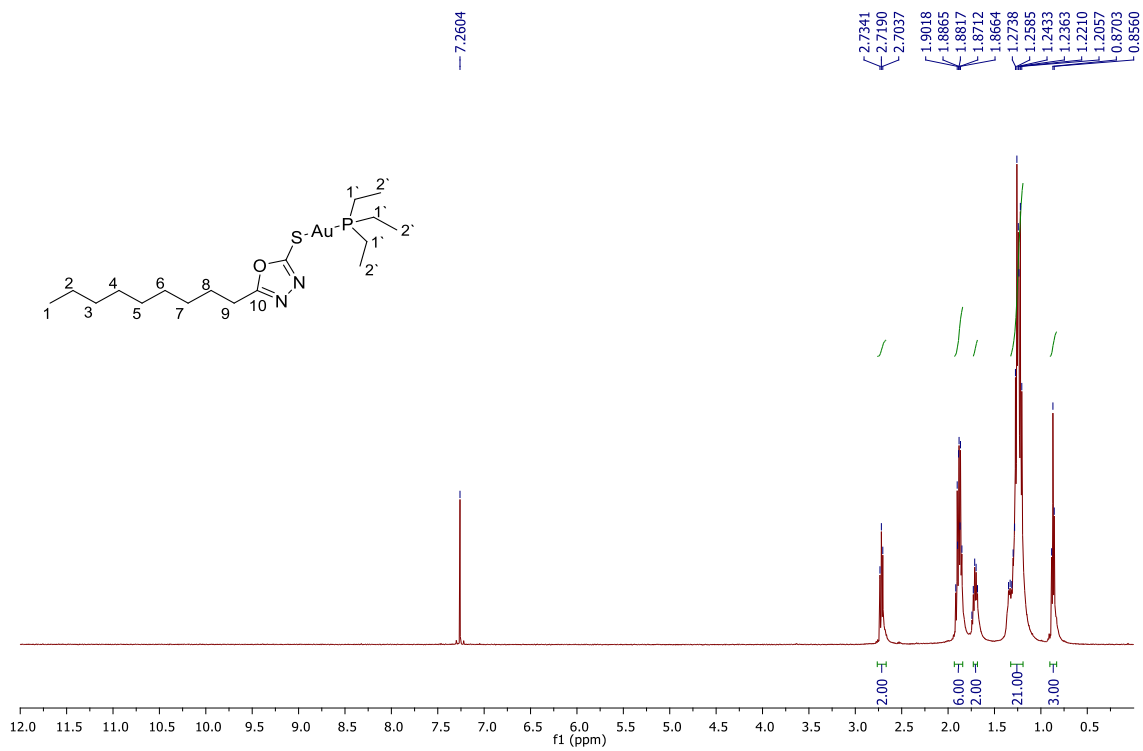
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **26**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **26**.

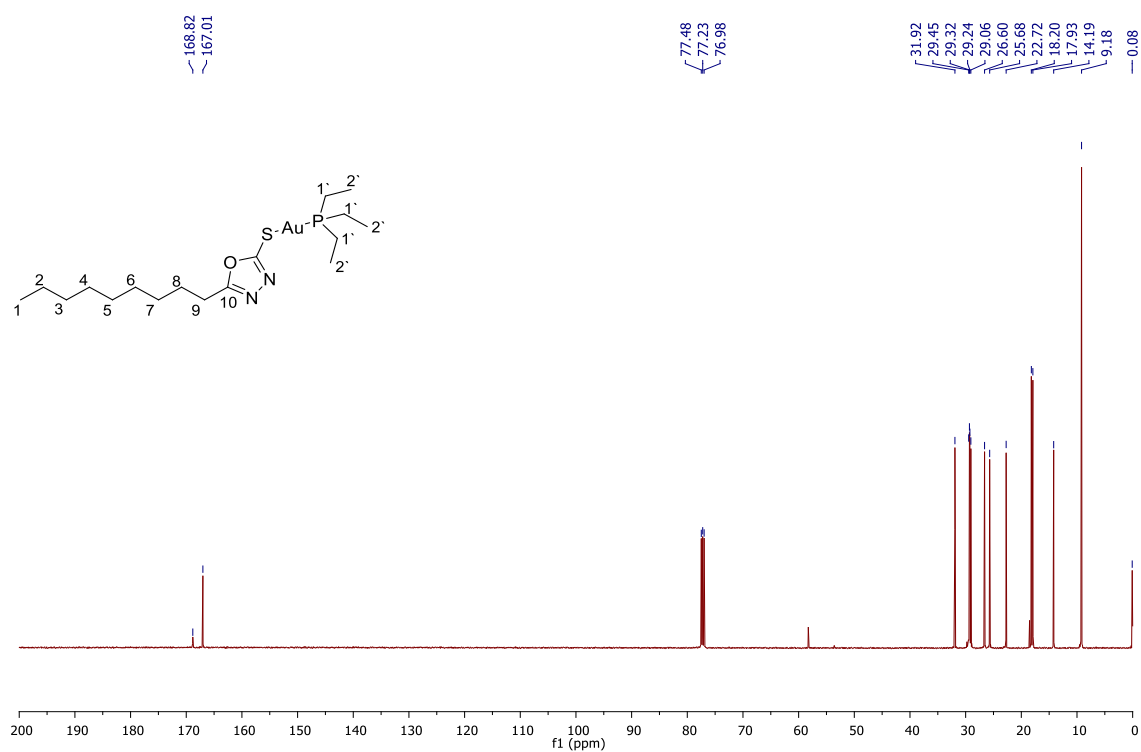
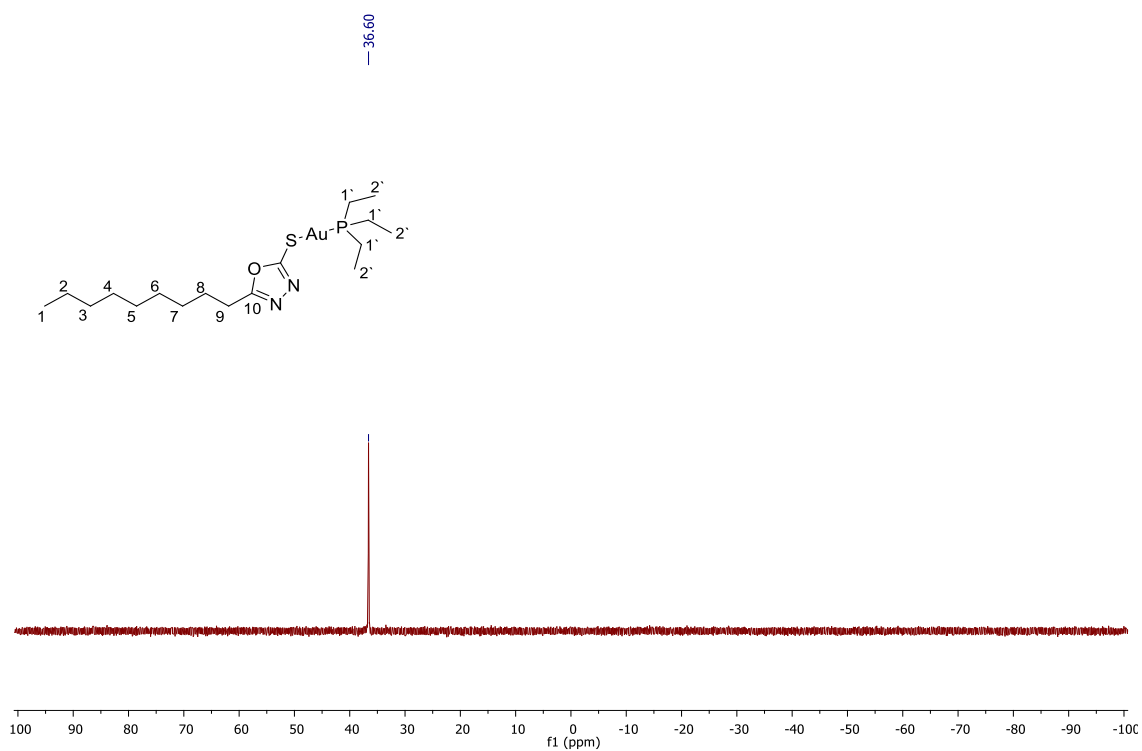


Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **26**.

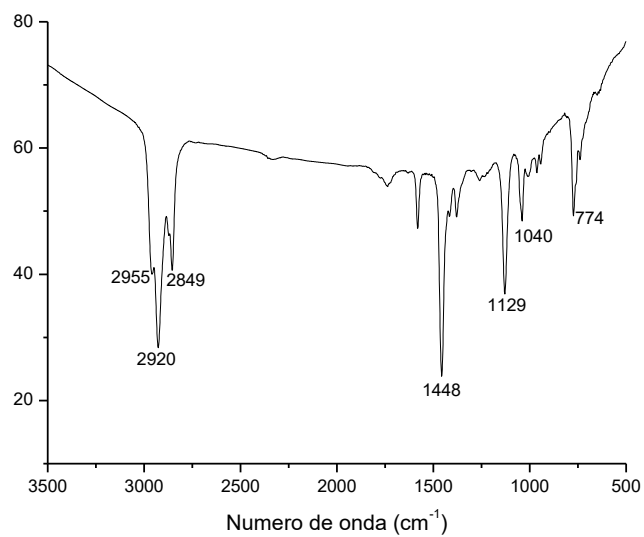


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) do composto **27**.

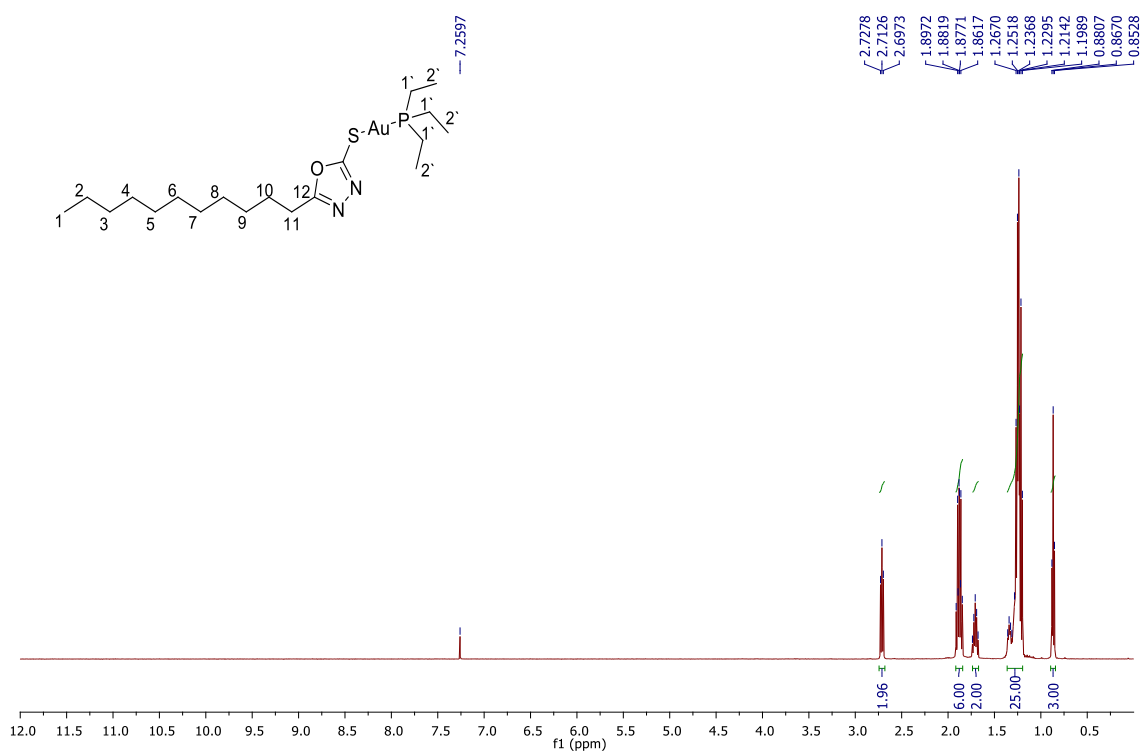


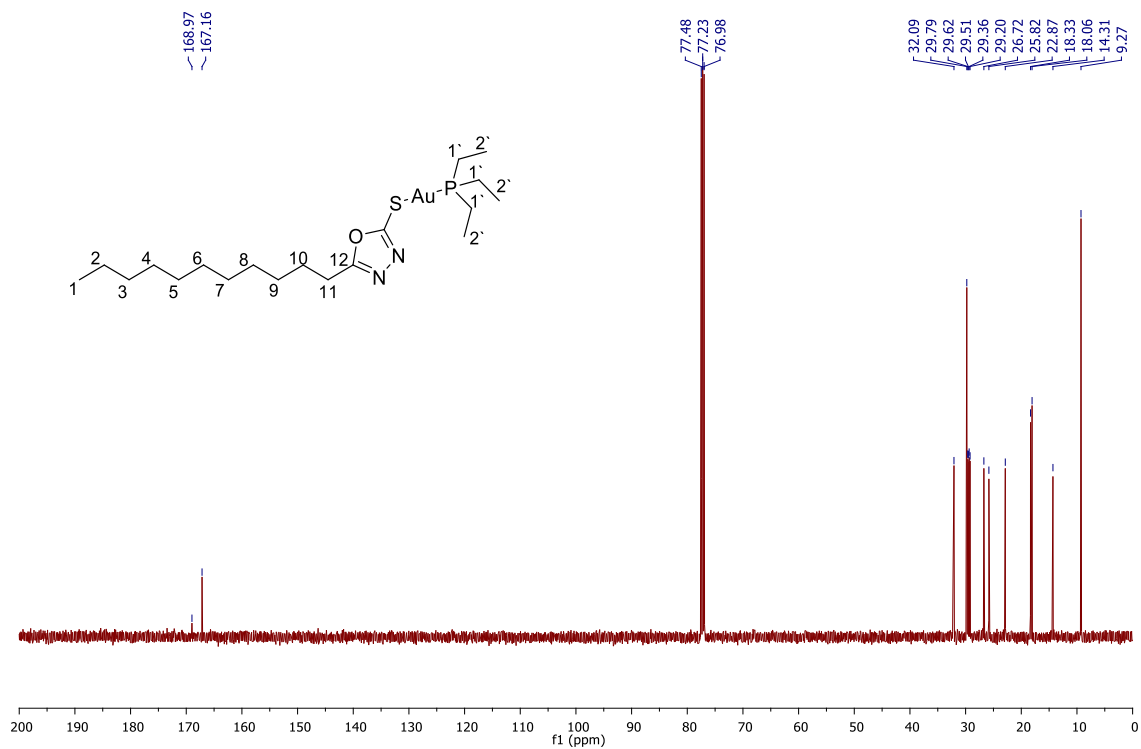
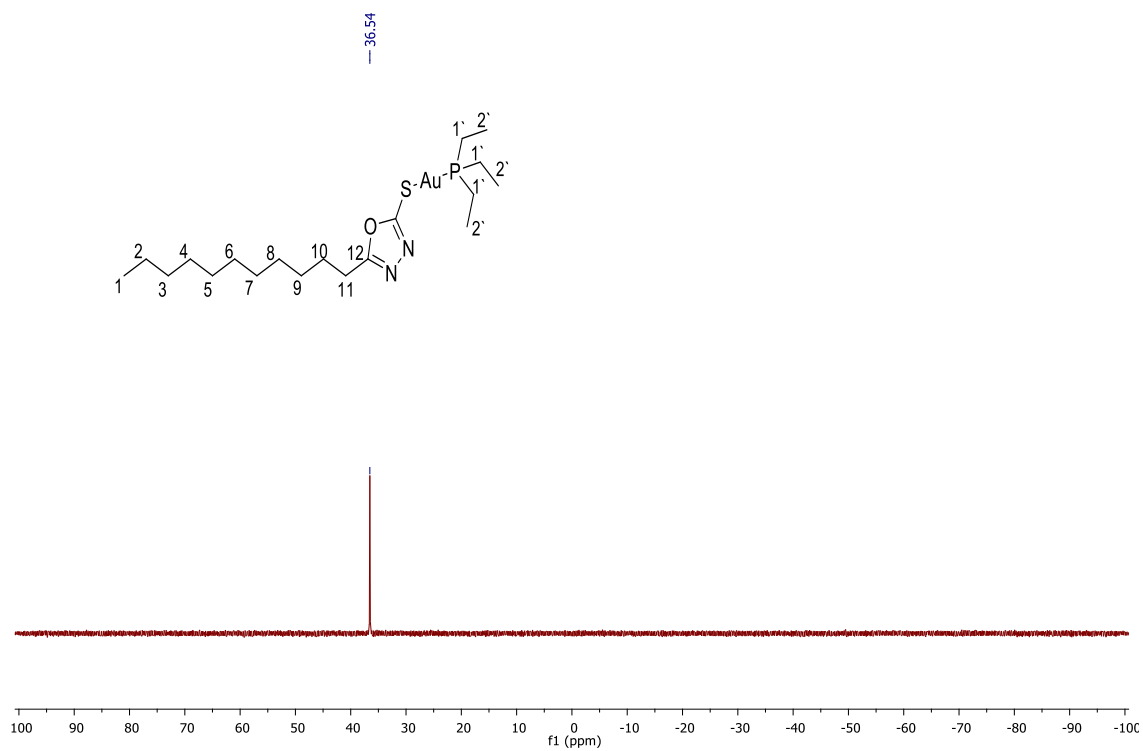
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **27**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **27**.

Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **27**.

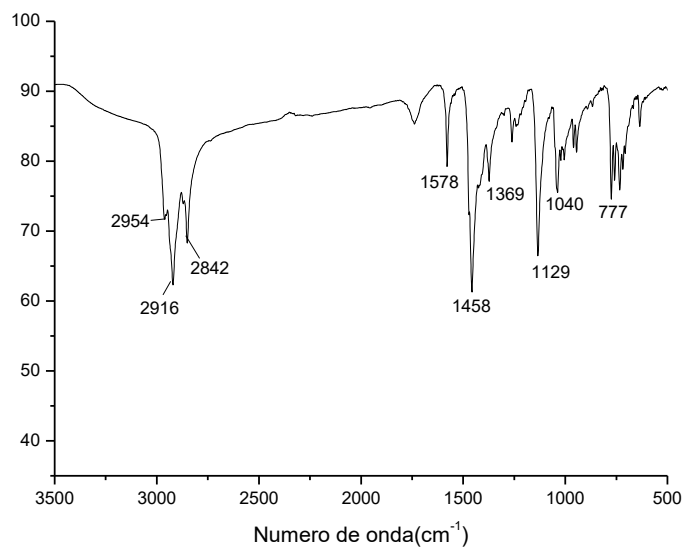


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **28**.

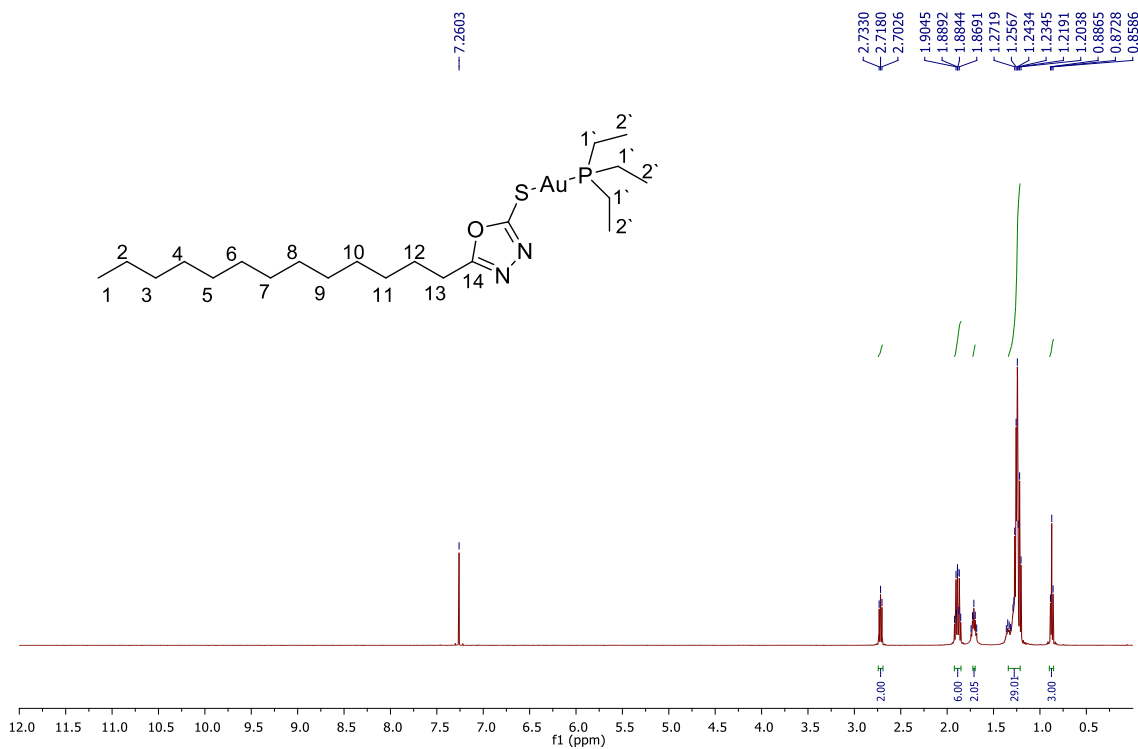


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **28**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **28**.

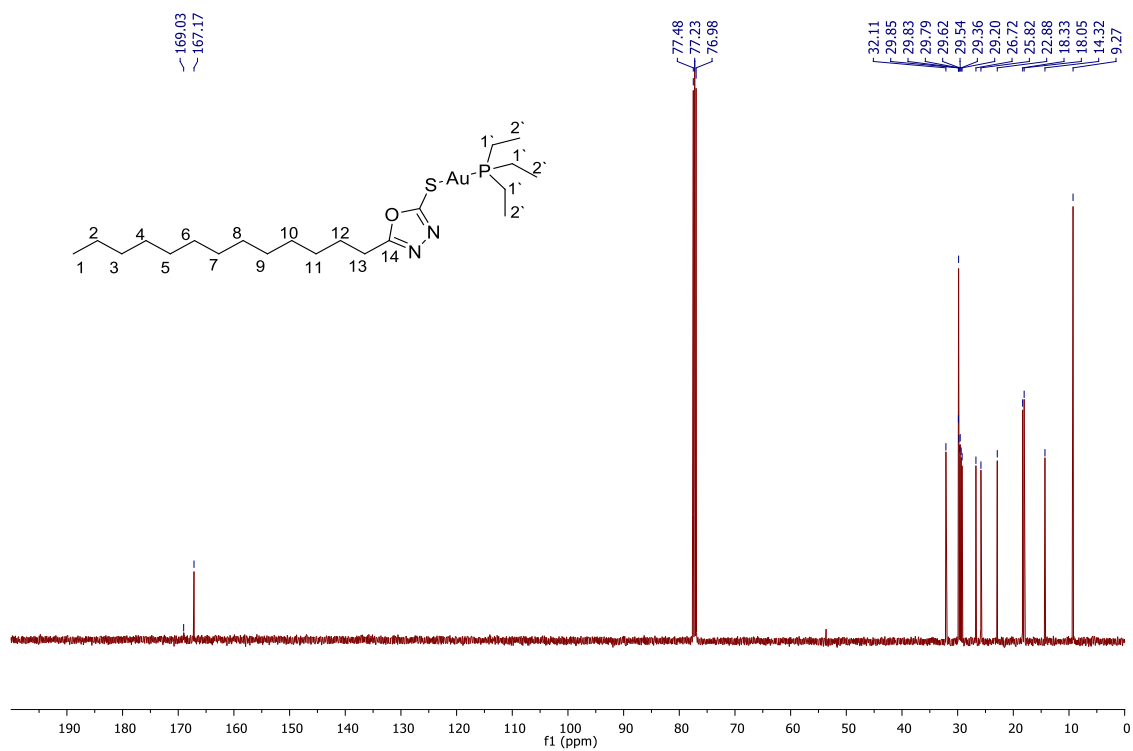
Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **28**.



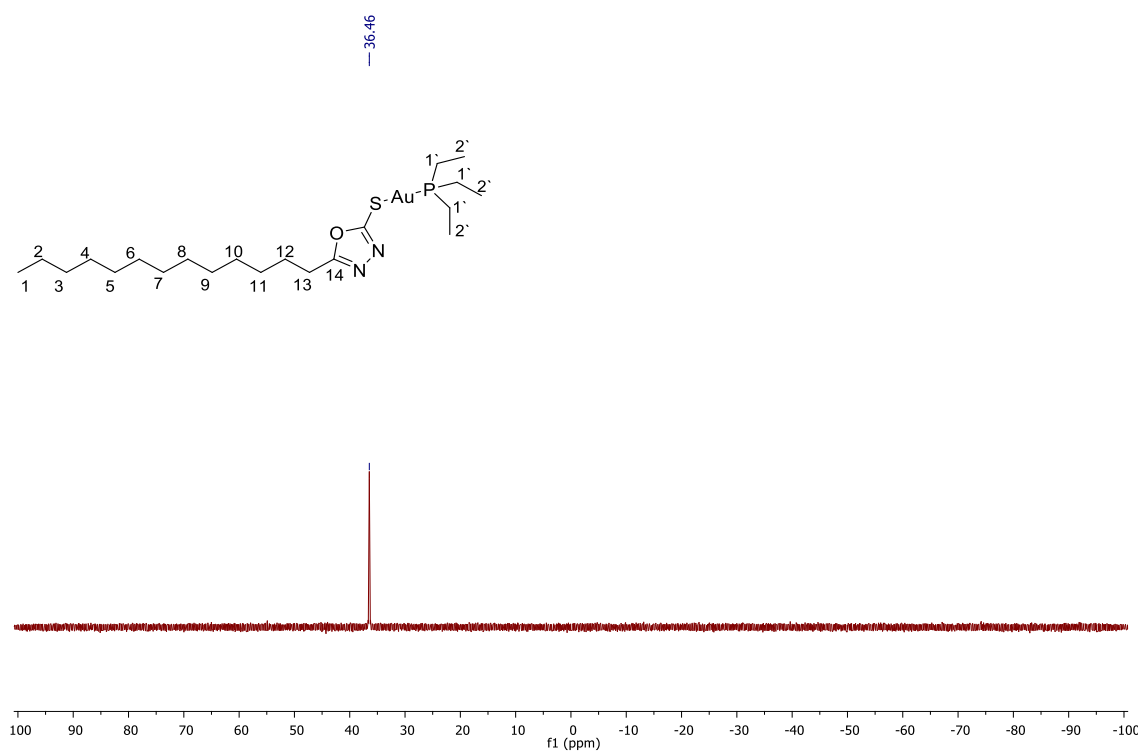
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **29**.



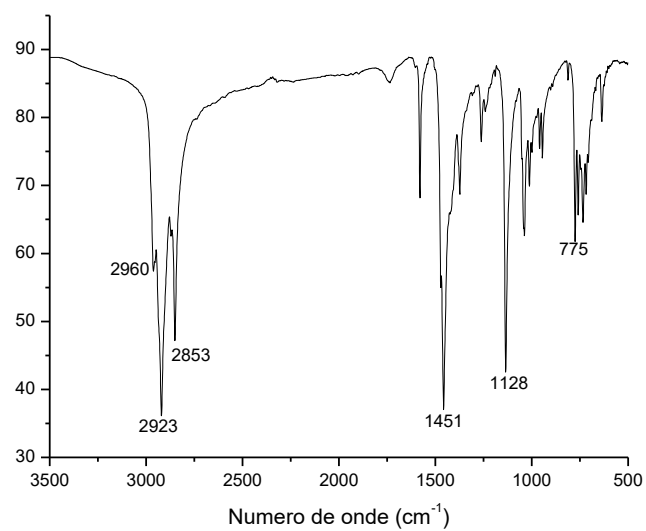
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **29**.



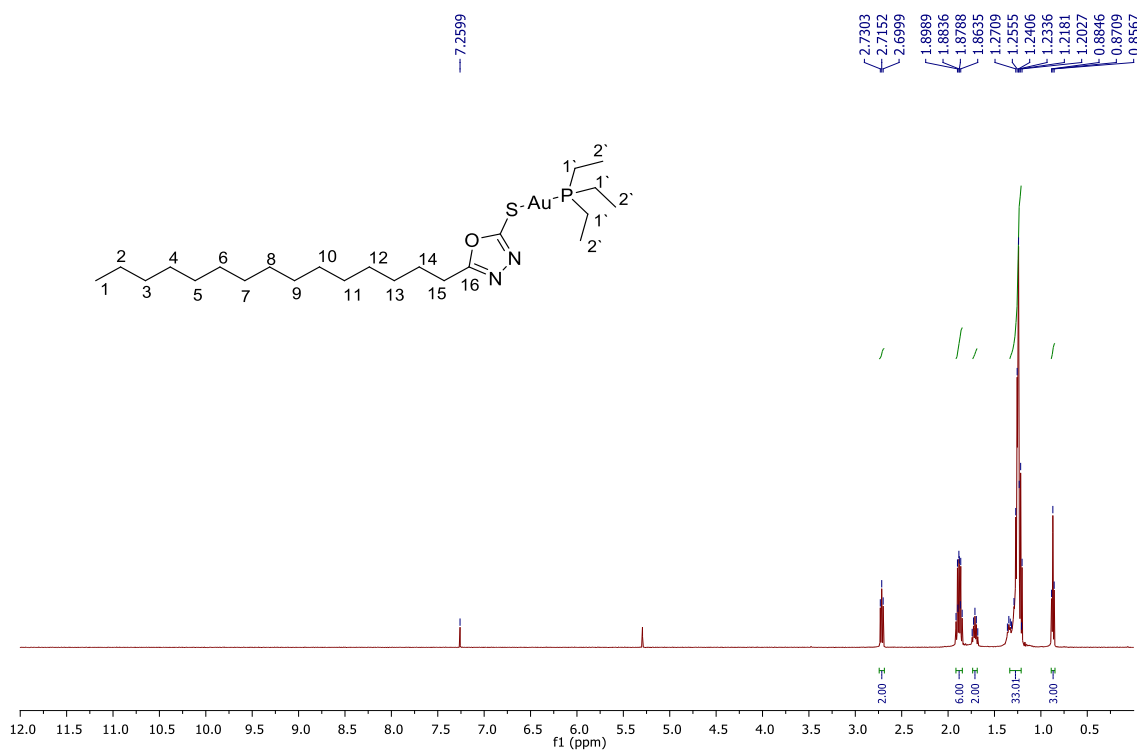
Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **29**.

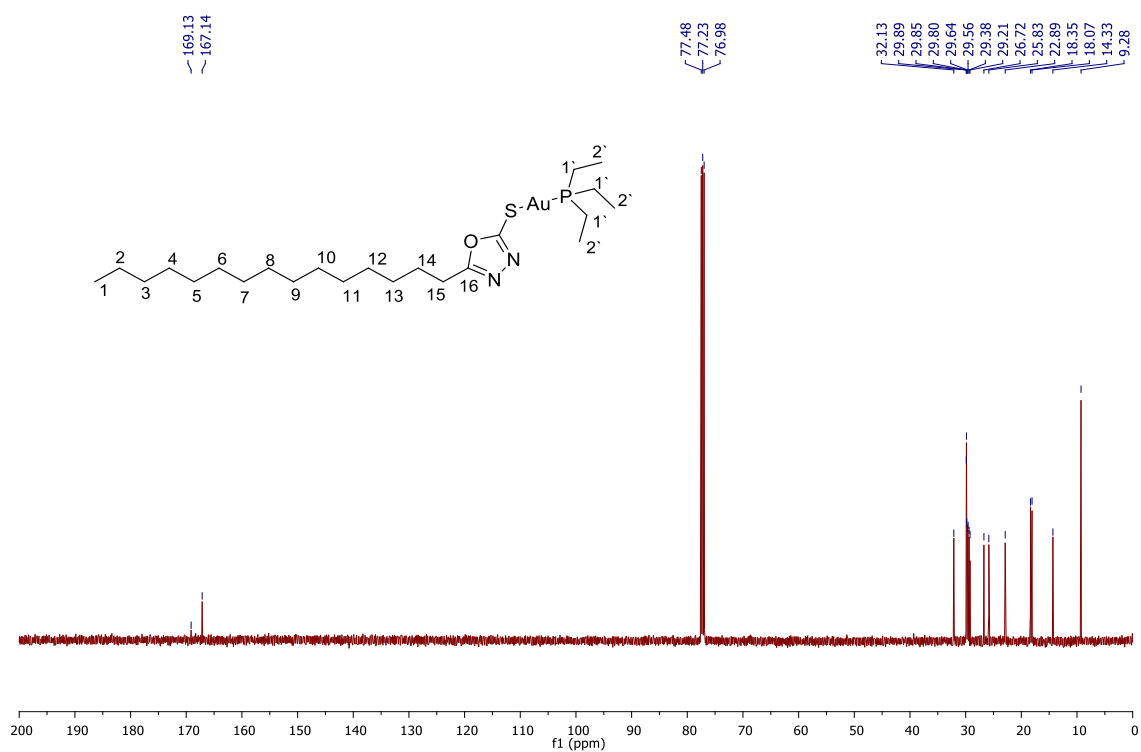
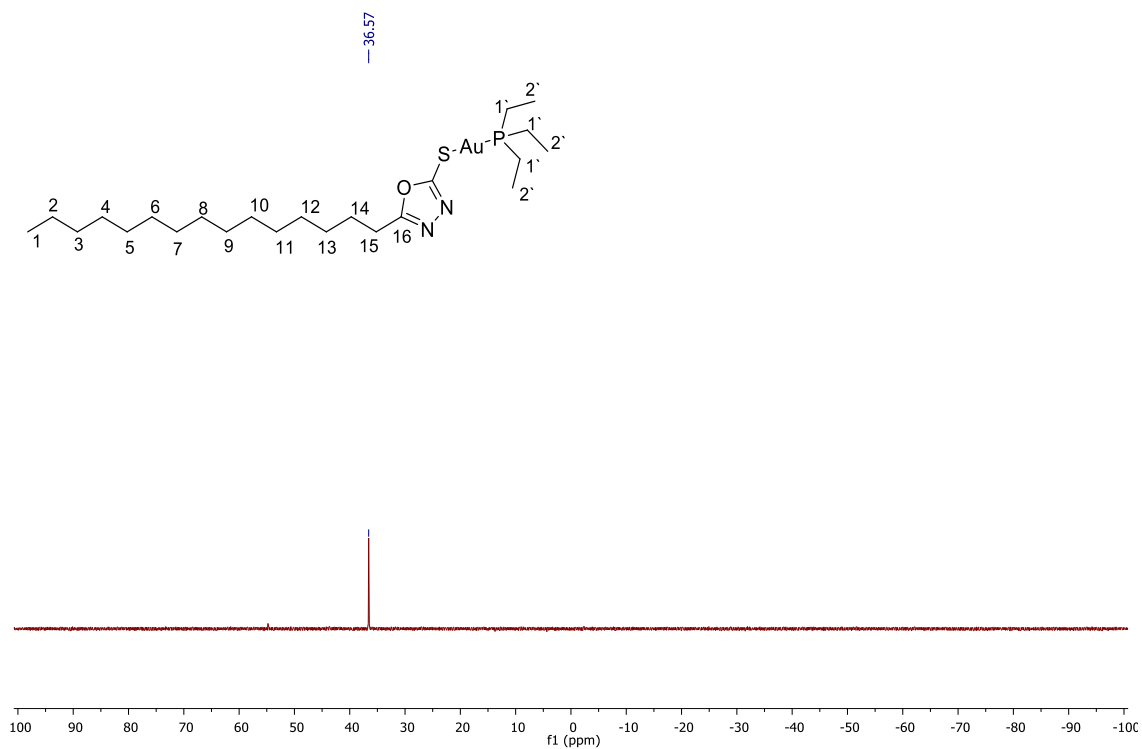


Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **29**.



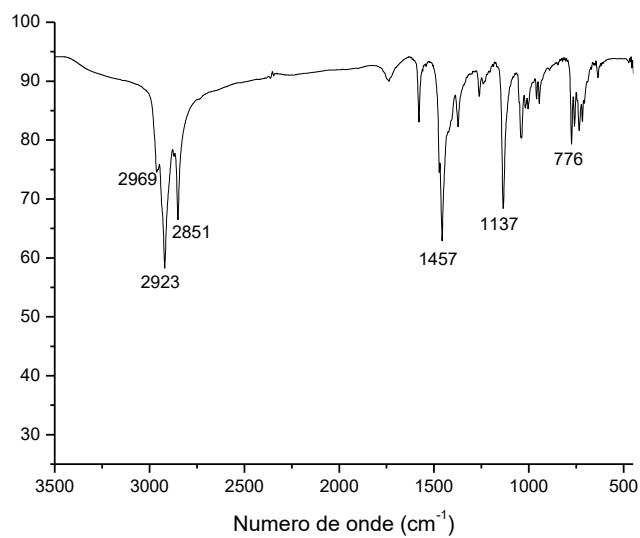
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **30**.



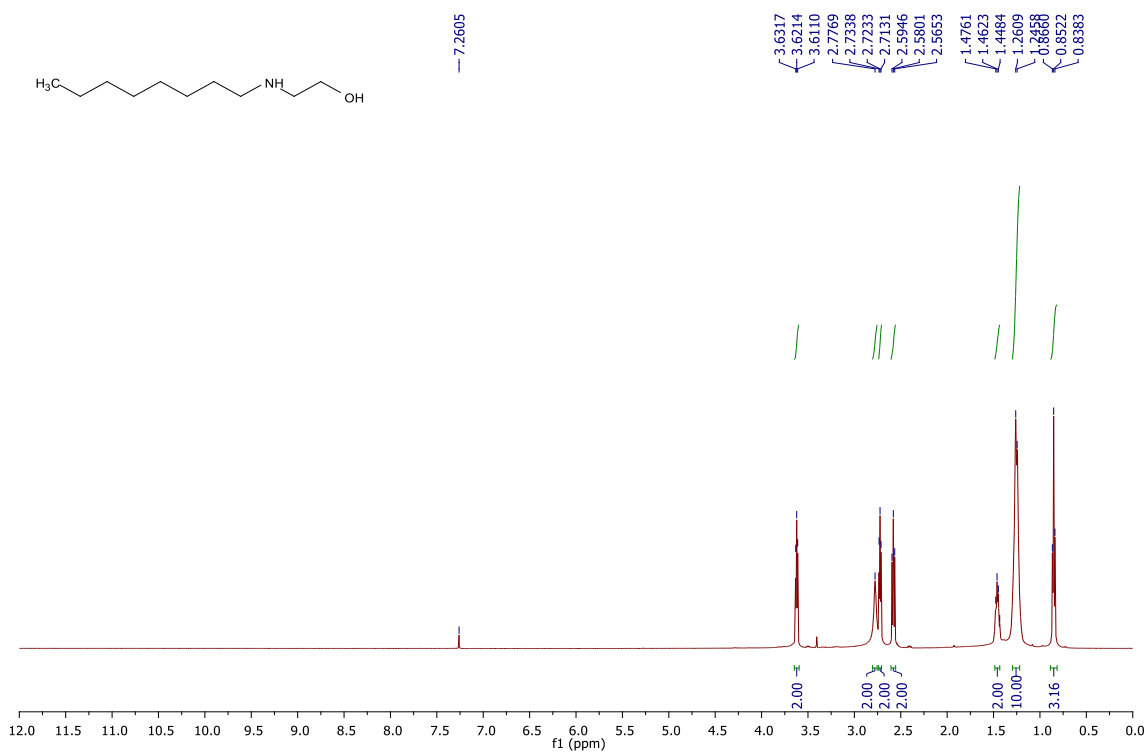
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **30**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **30**.

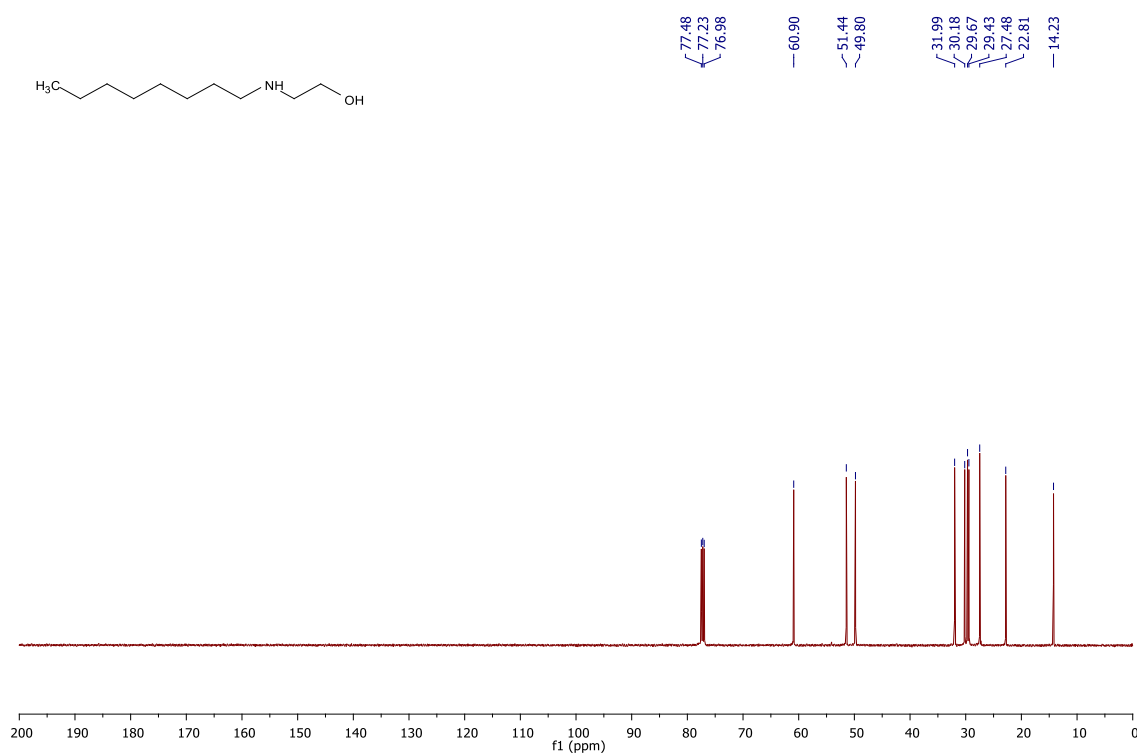
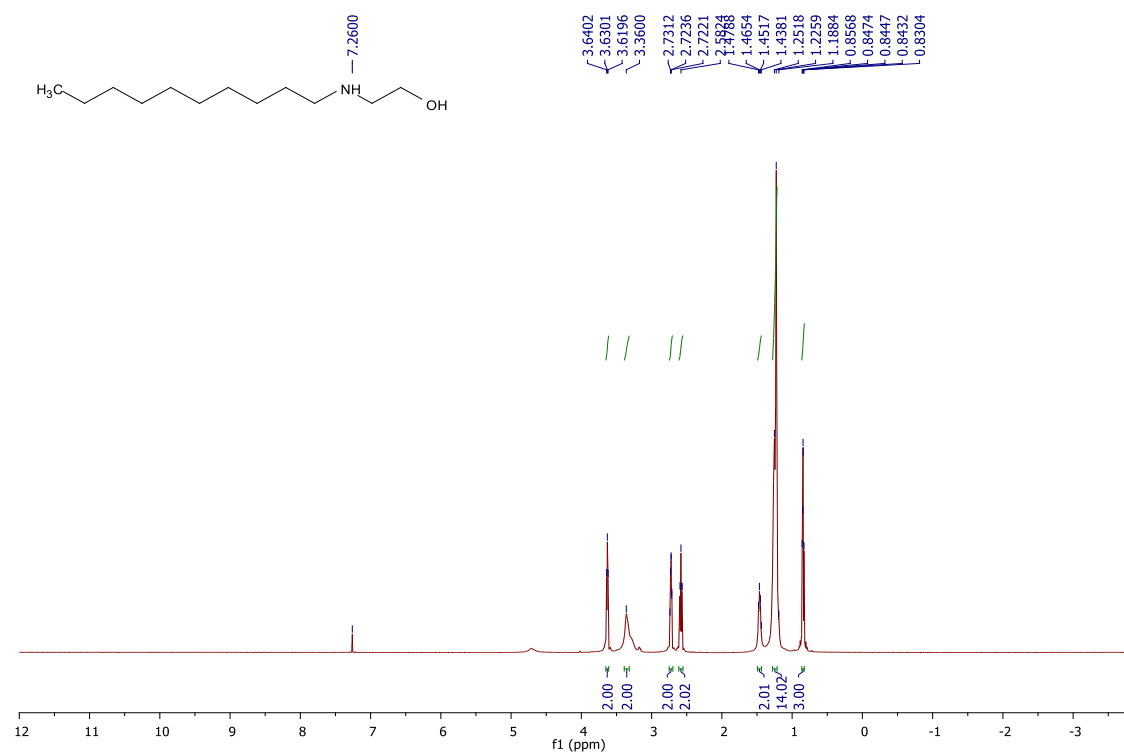


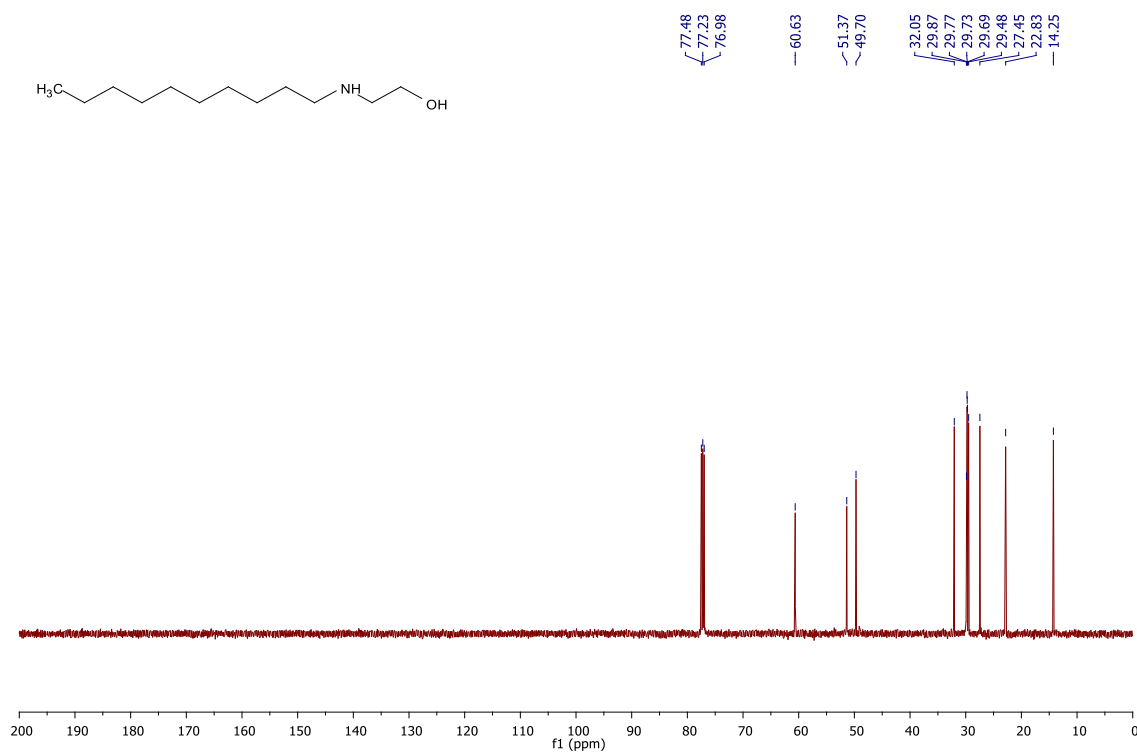
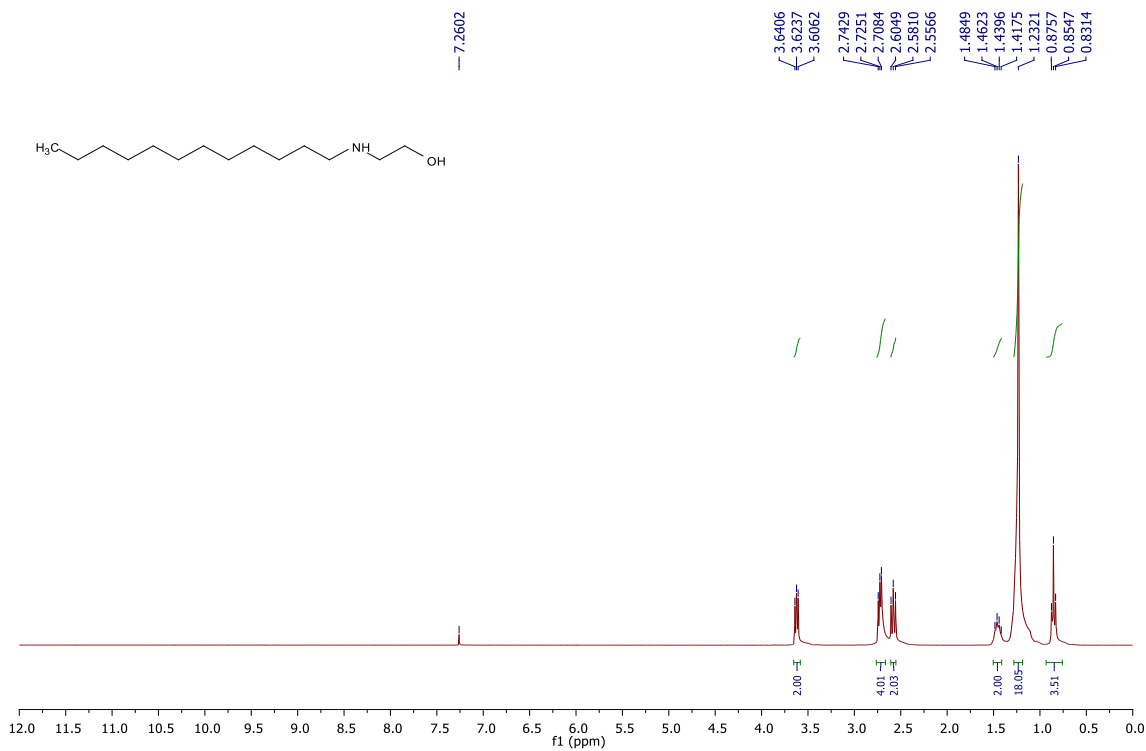
Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **30**.

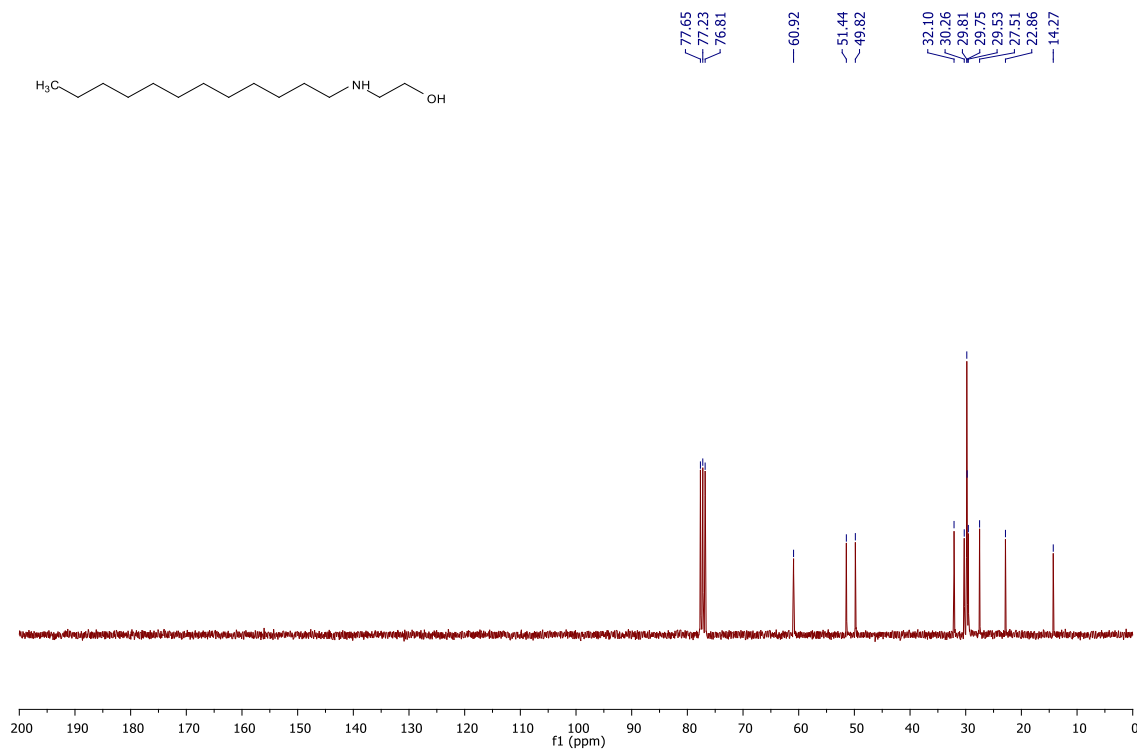
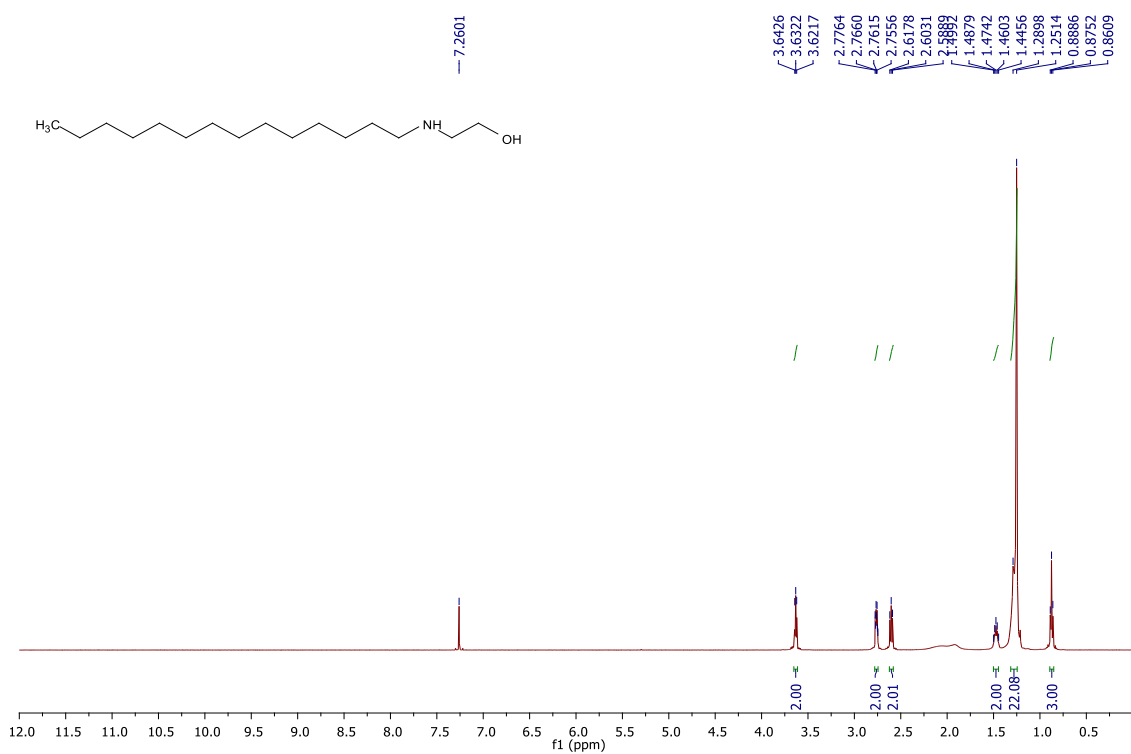


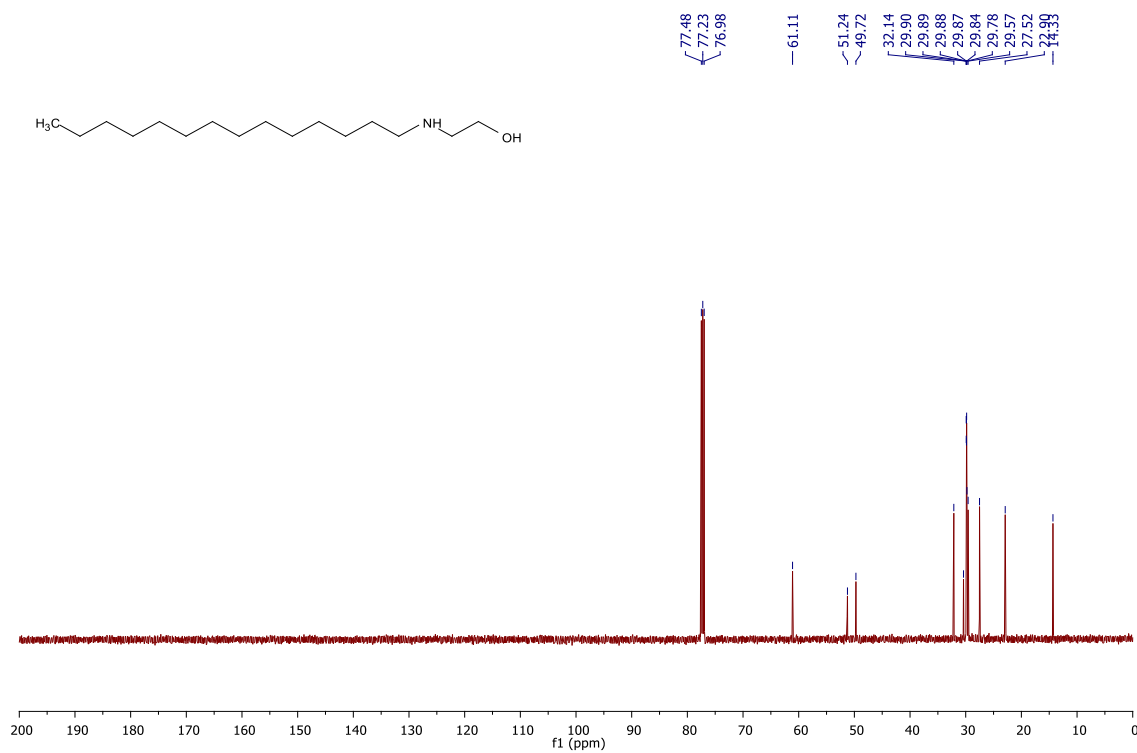
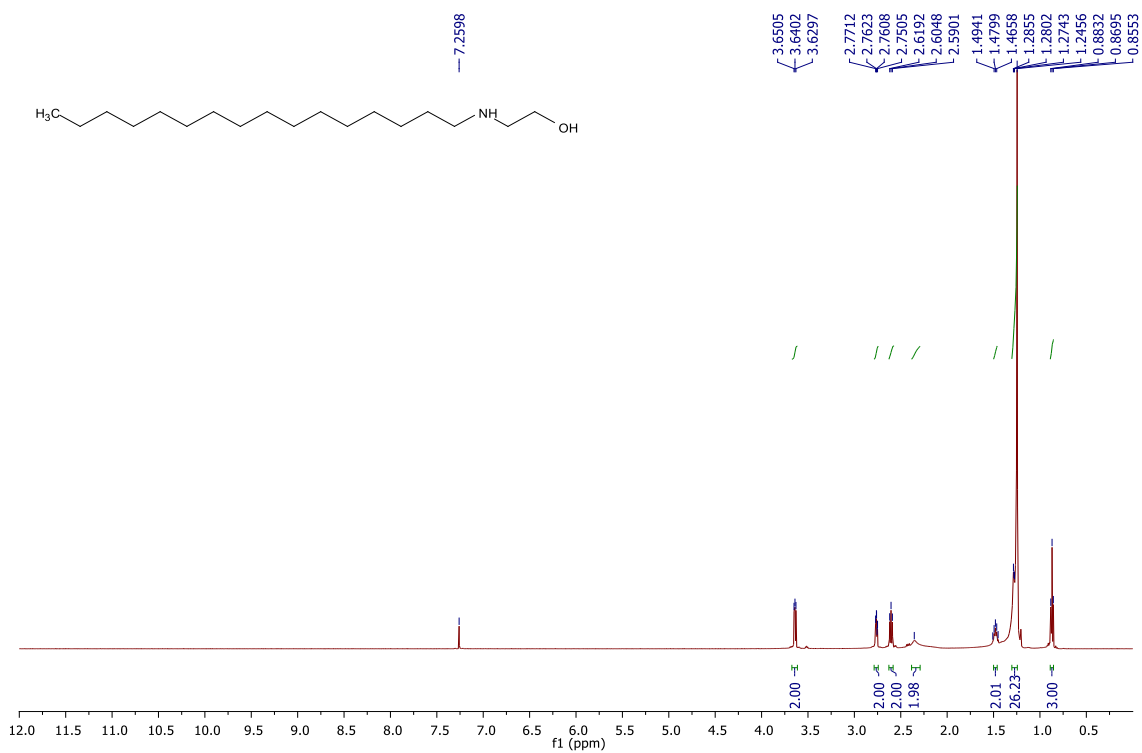
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **36**.

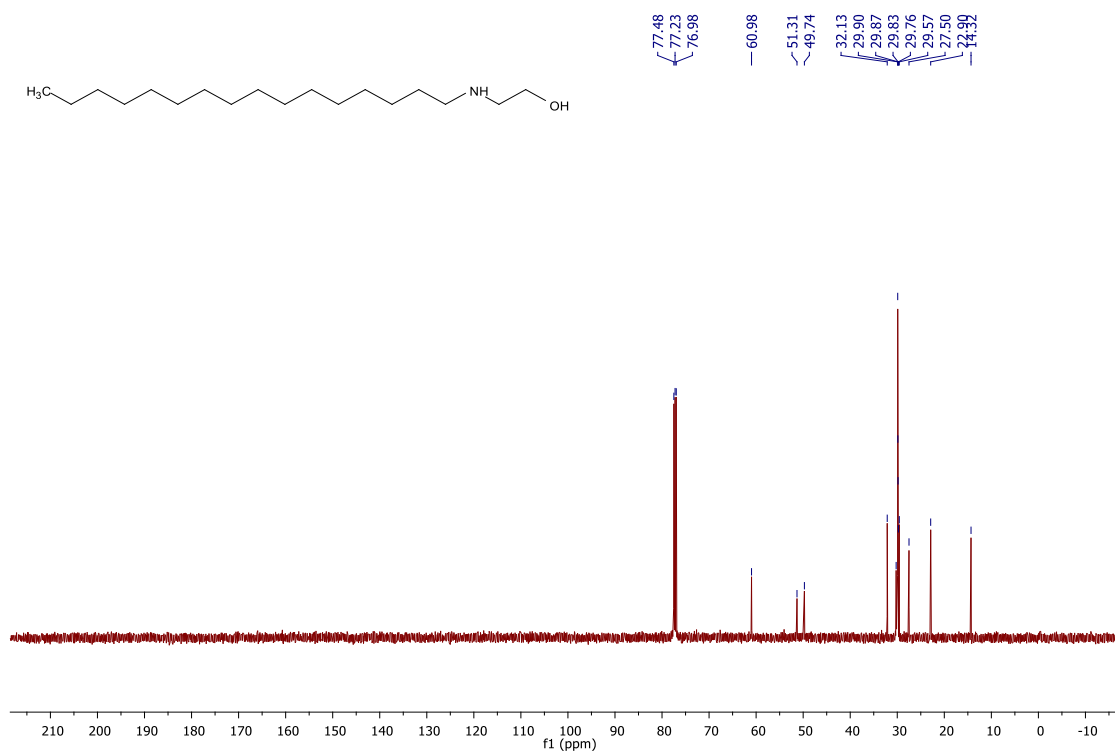
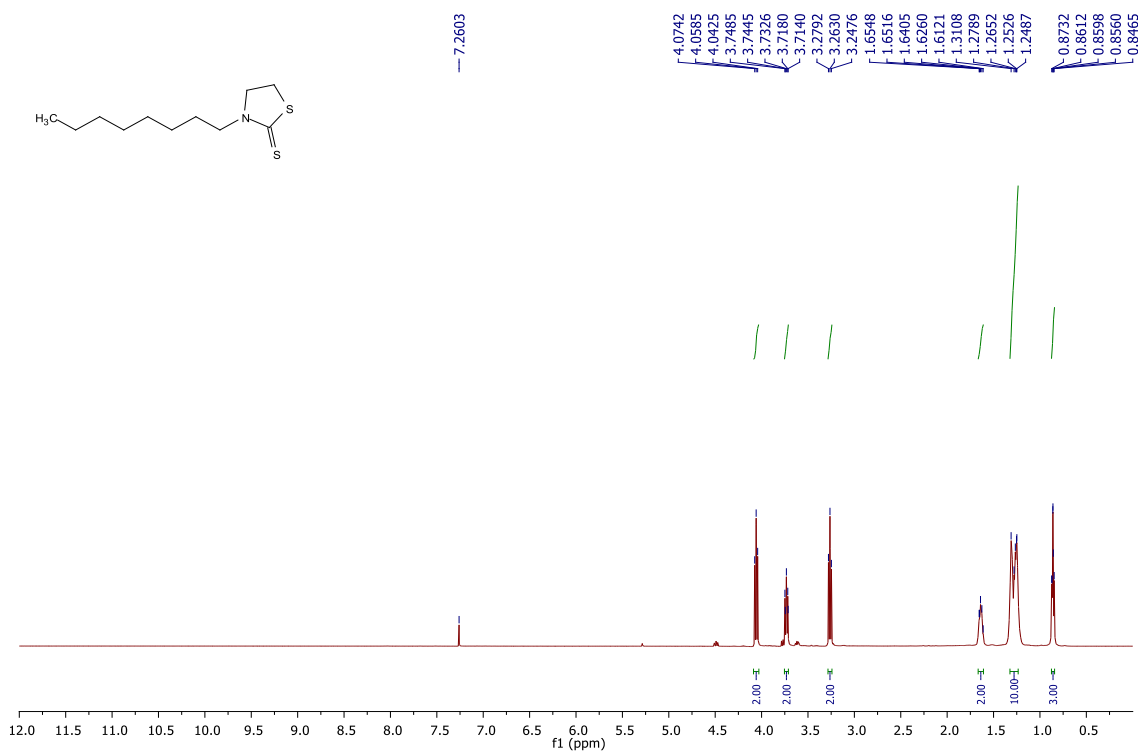


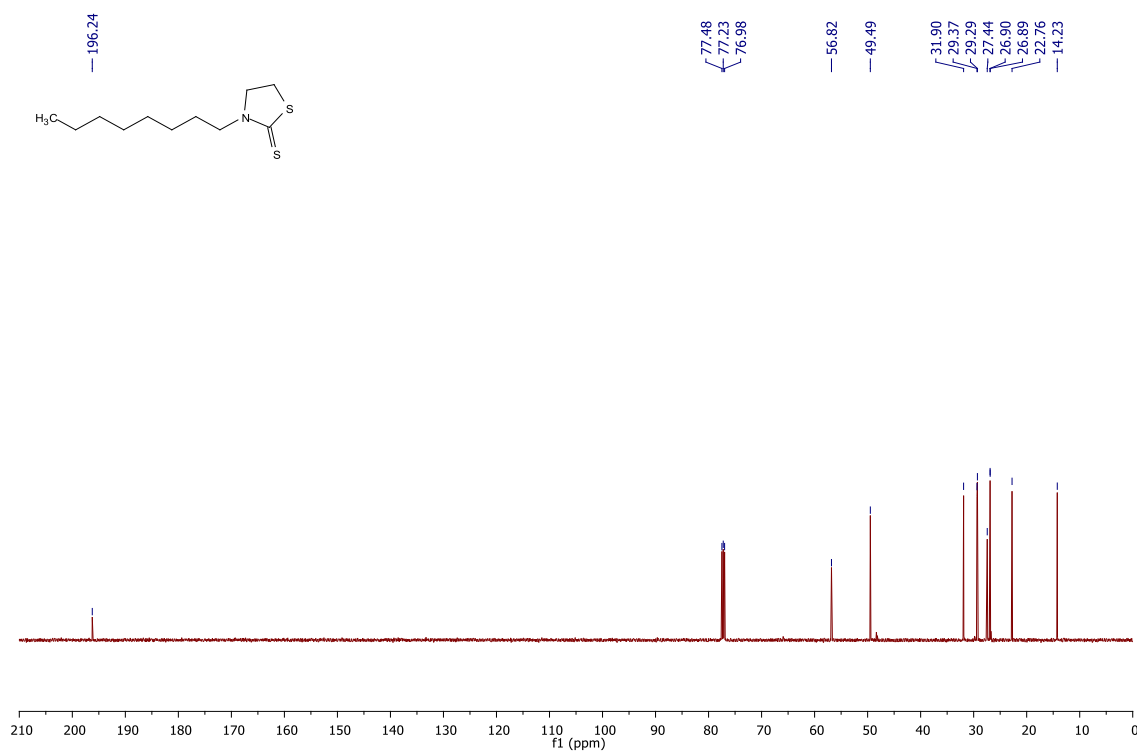
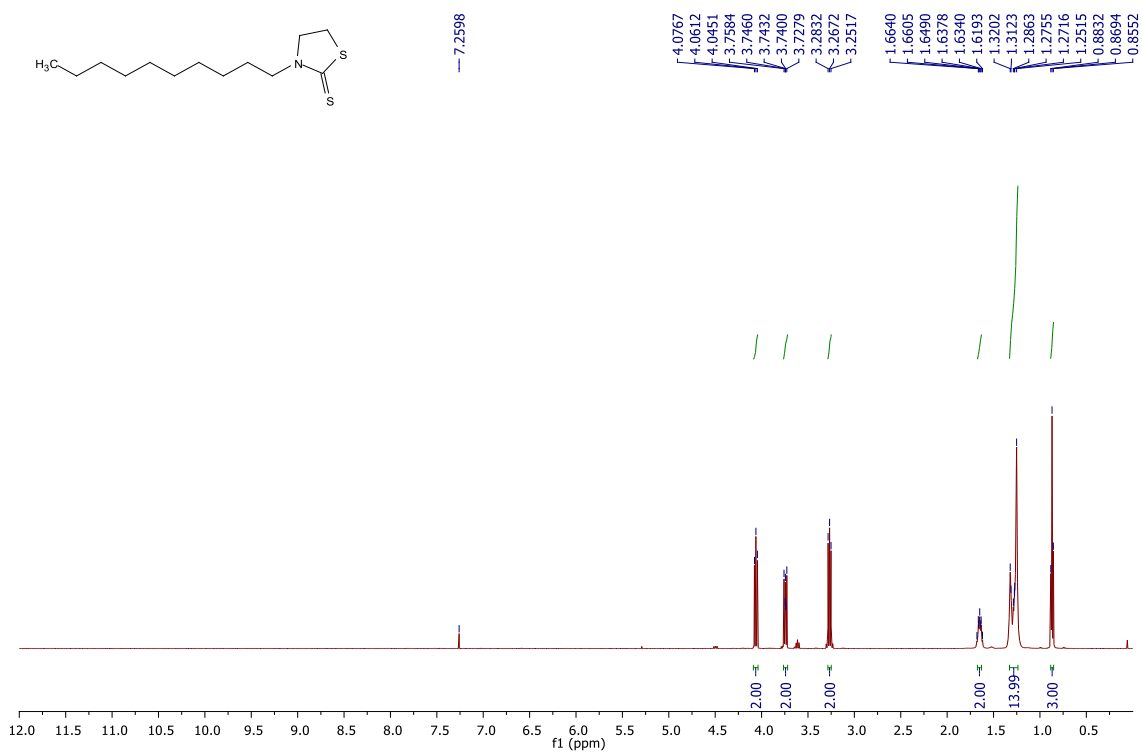
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **36**.Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **37**.

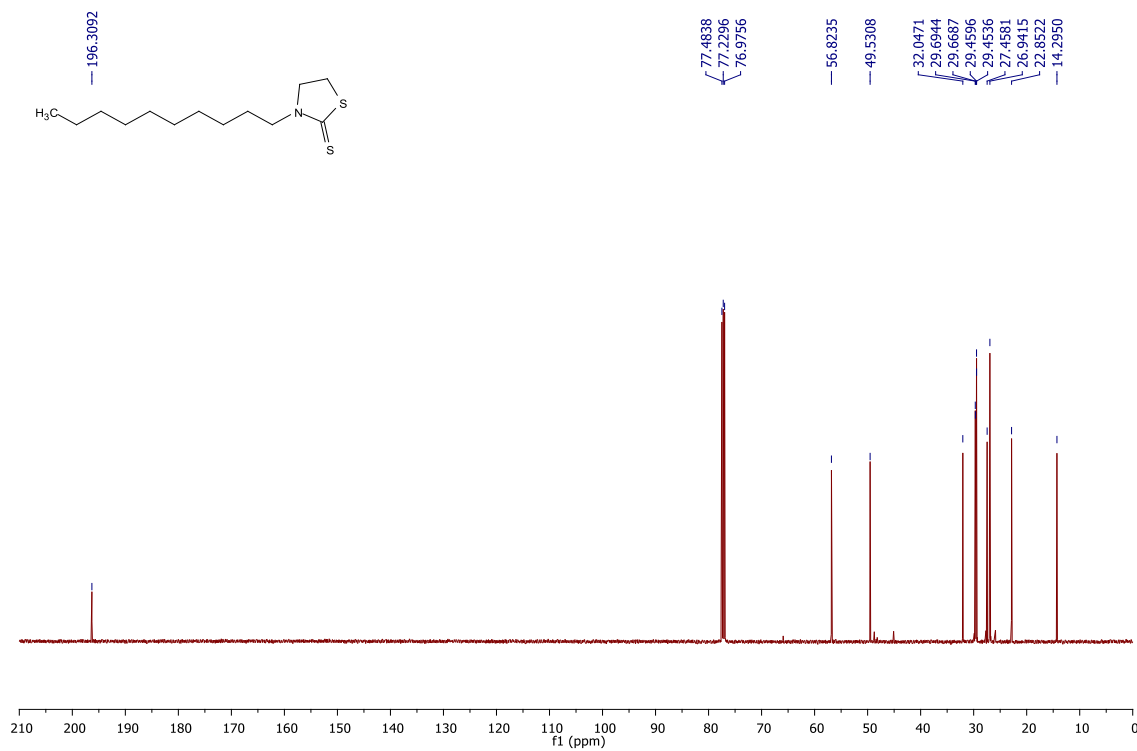
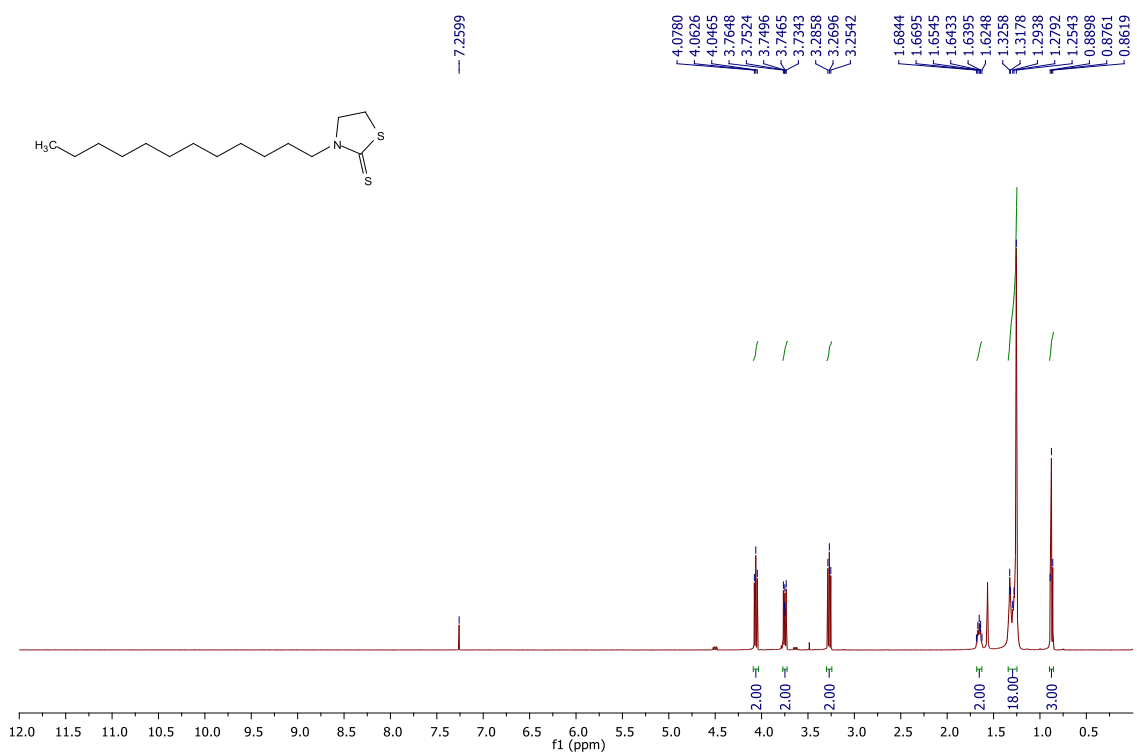
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **37**.Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **38**.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **38**.Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **39**.

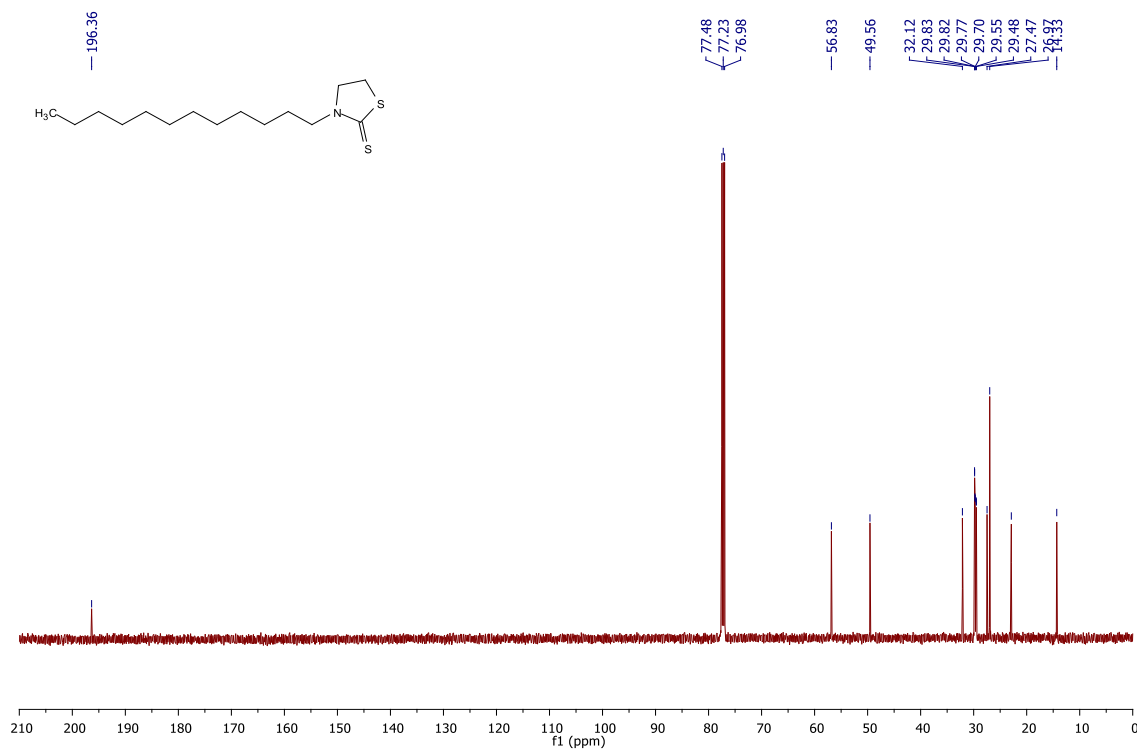
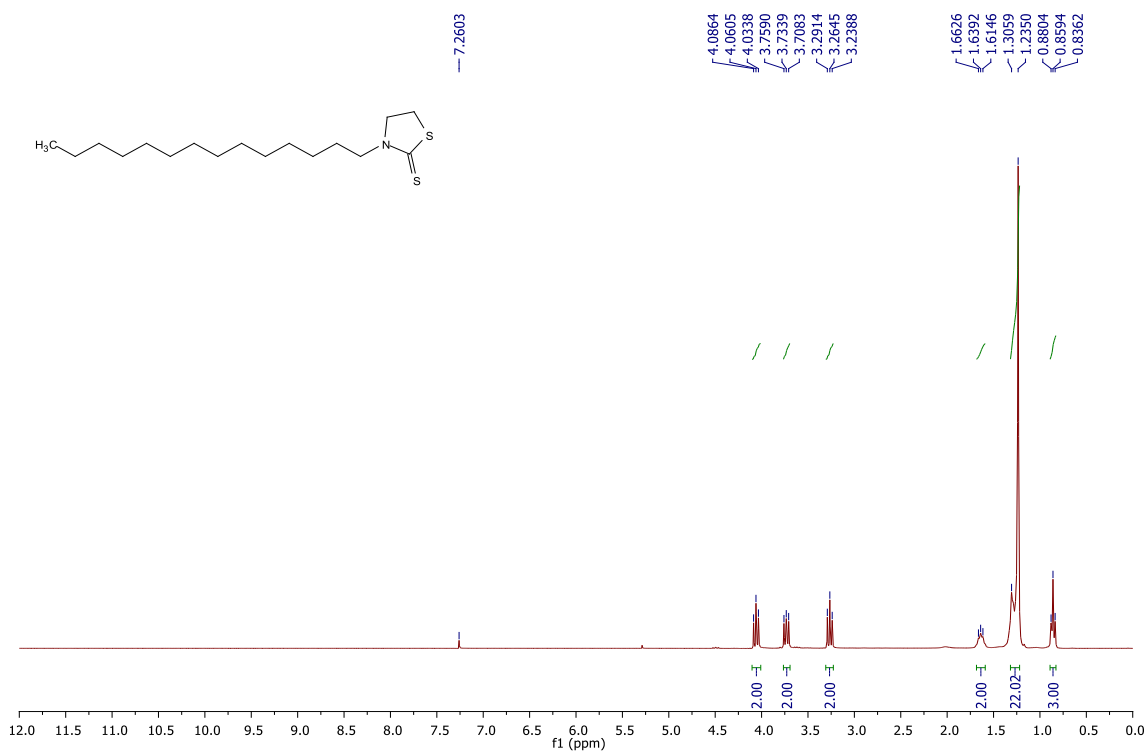
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **39**.Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **40**.

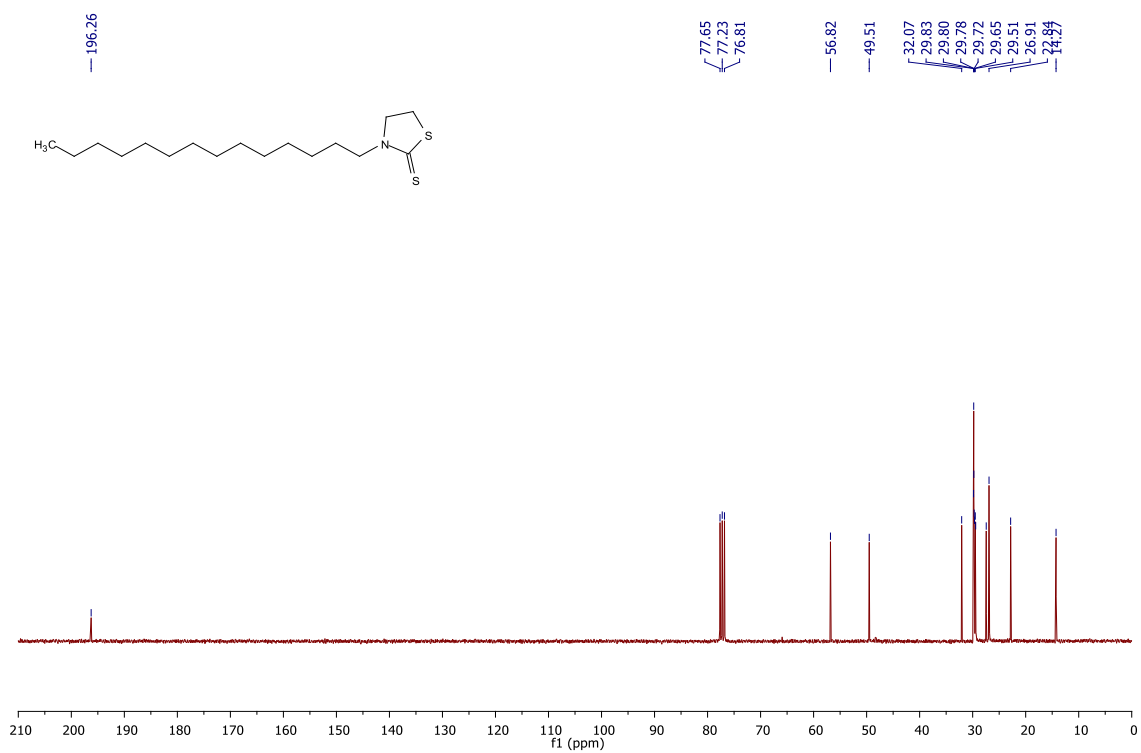
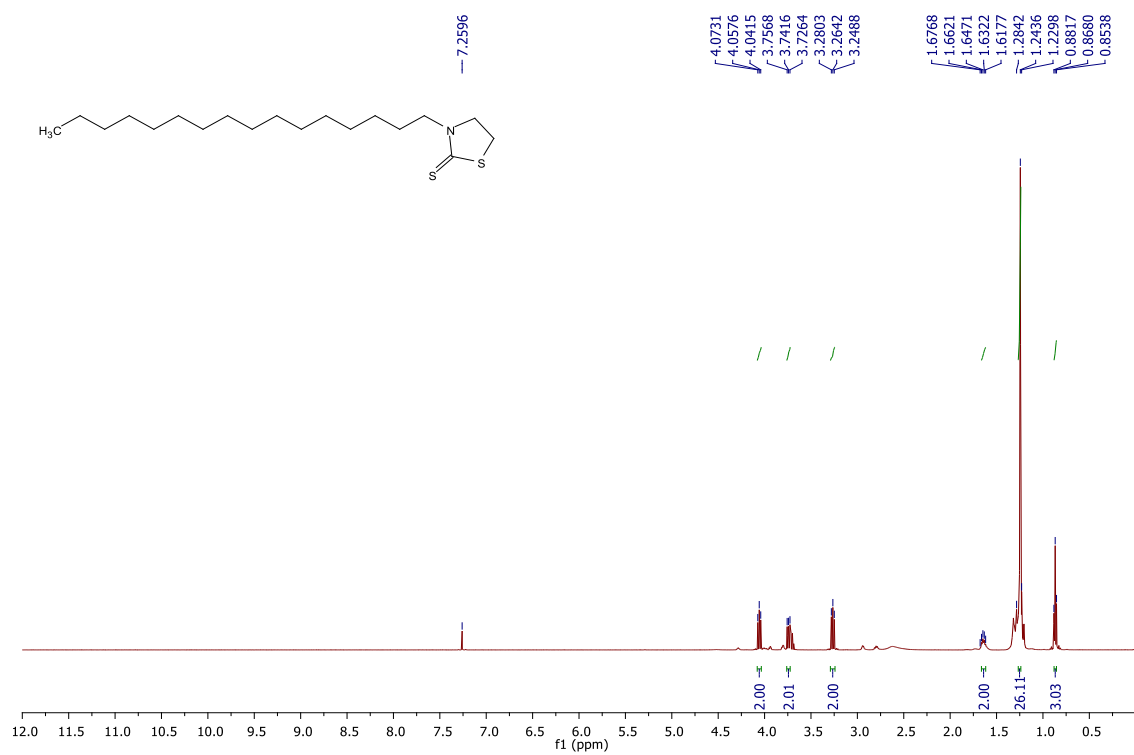
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **40**.Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **41**.

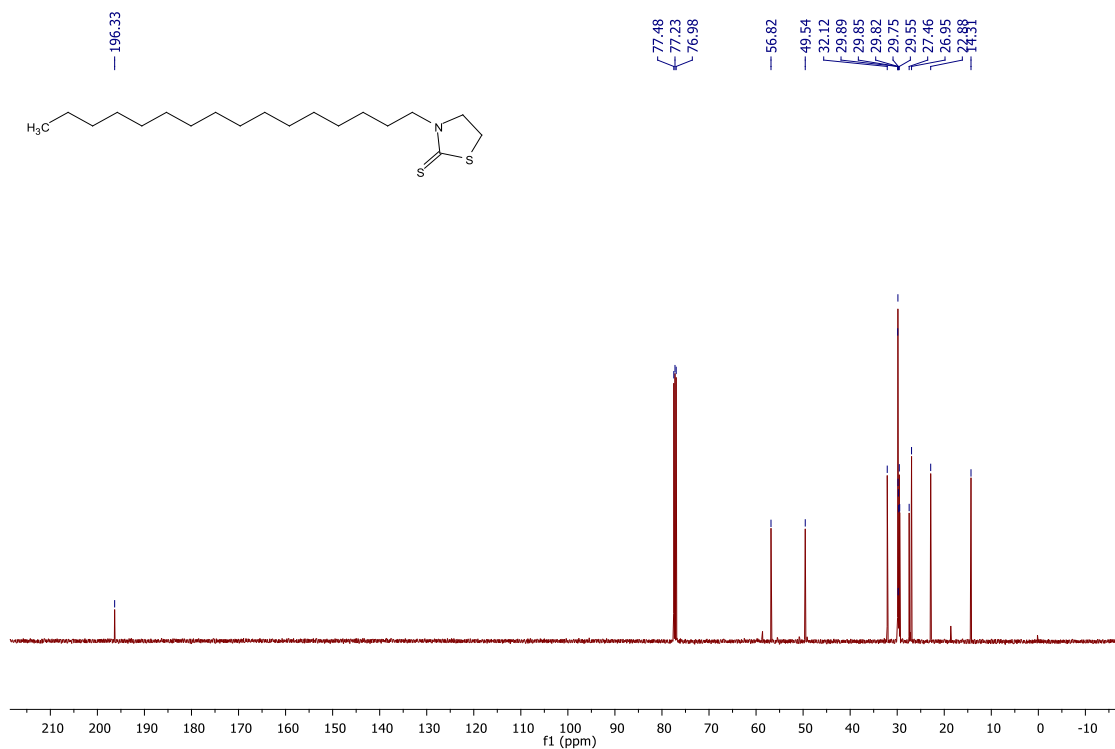
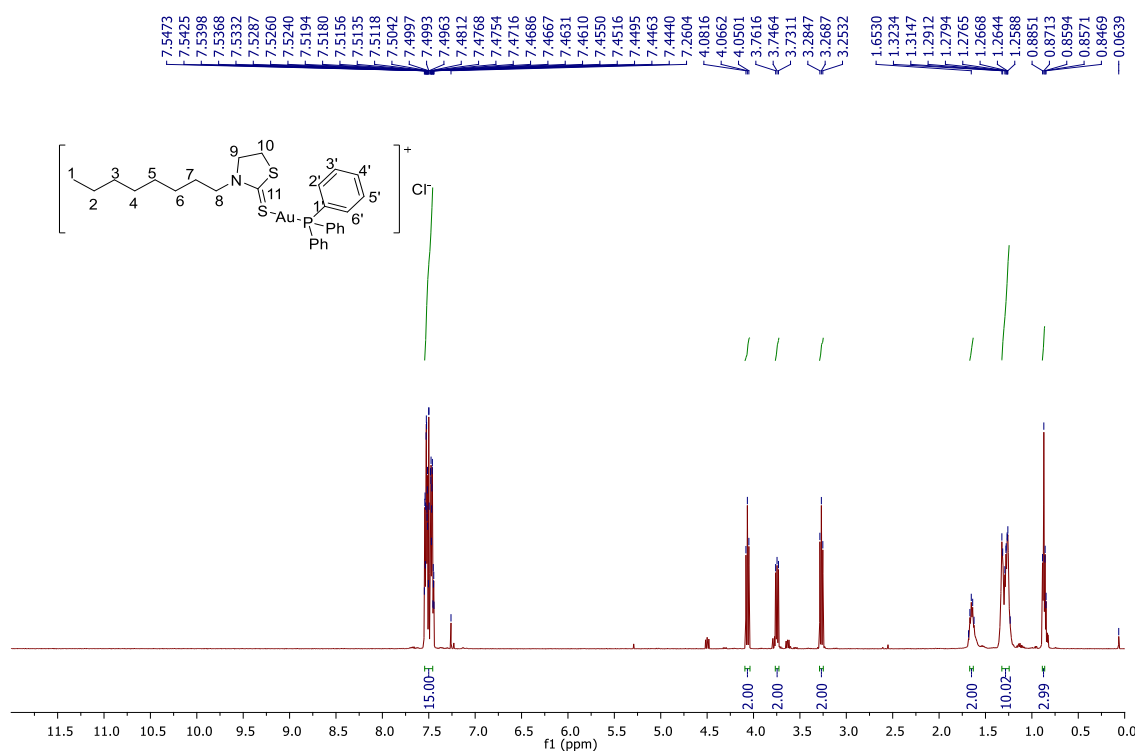
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **41**.Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **42**.

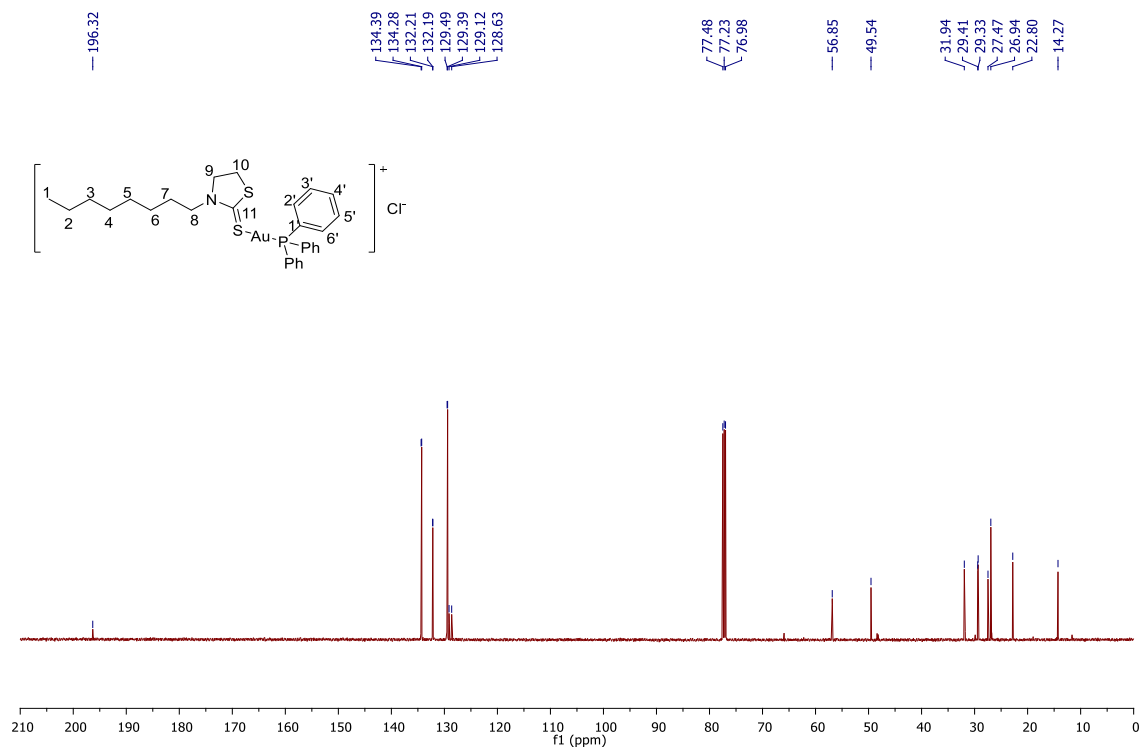
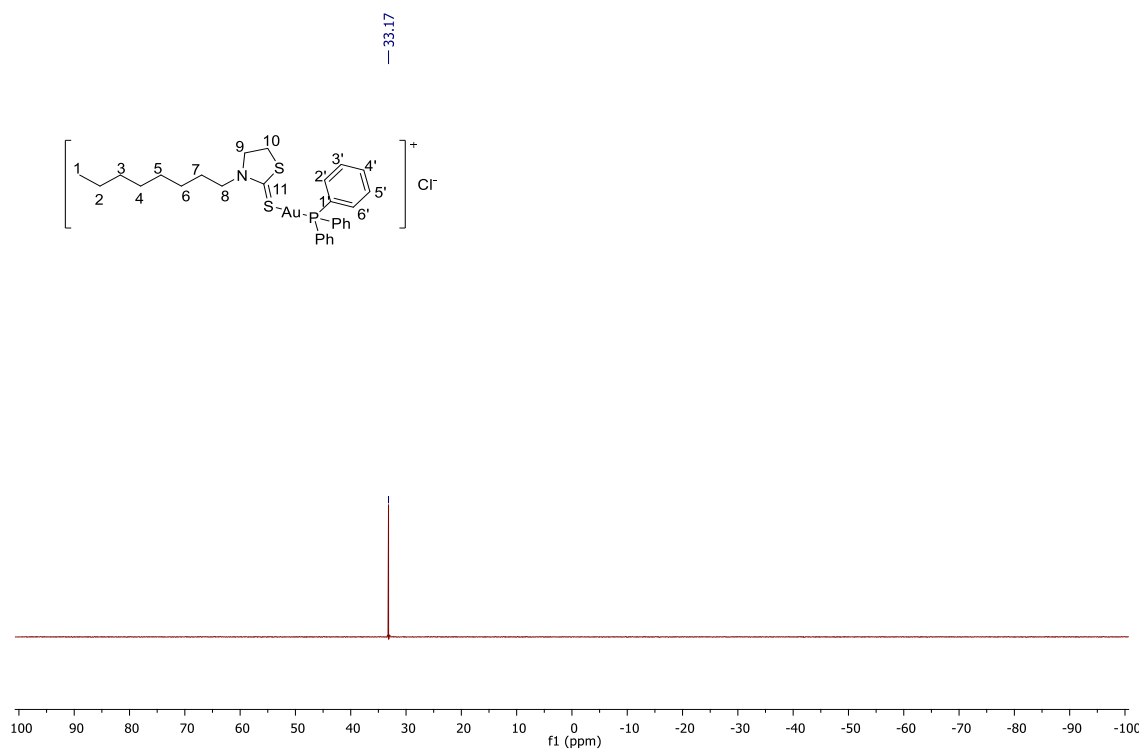
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **42**.Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **43**.

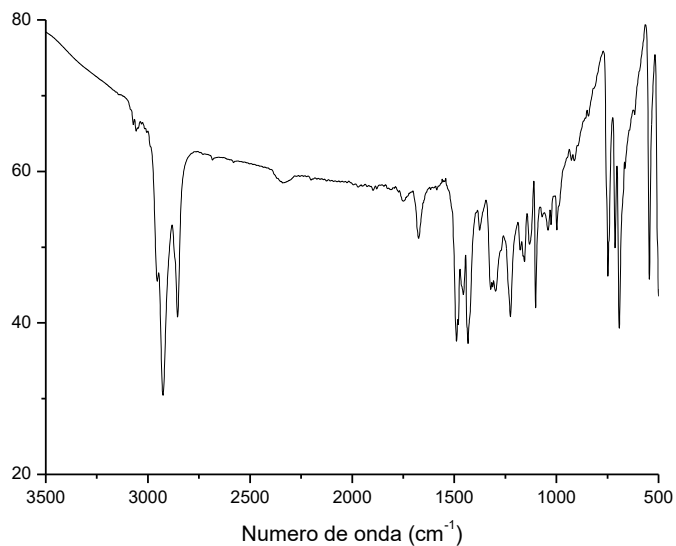
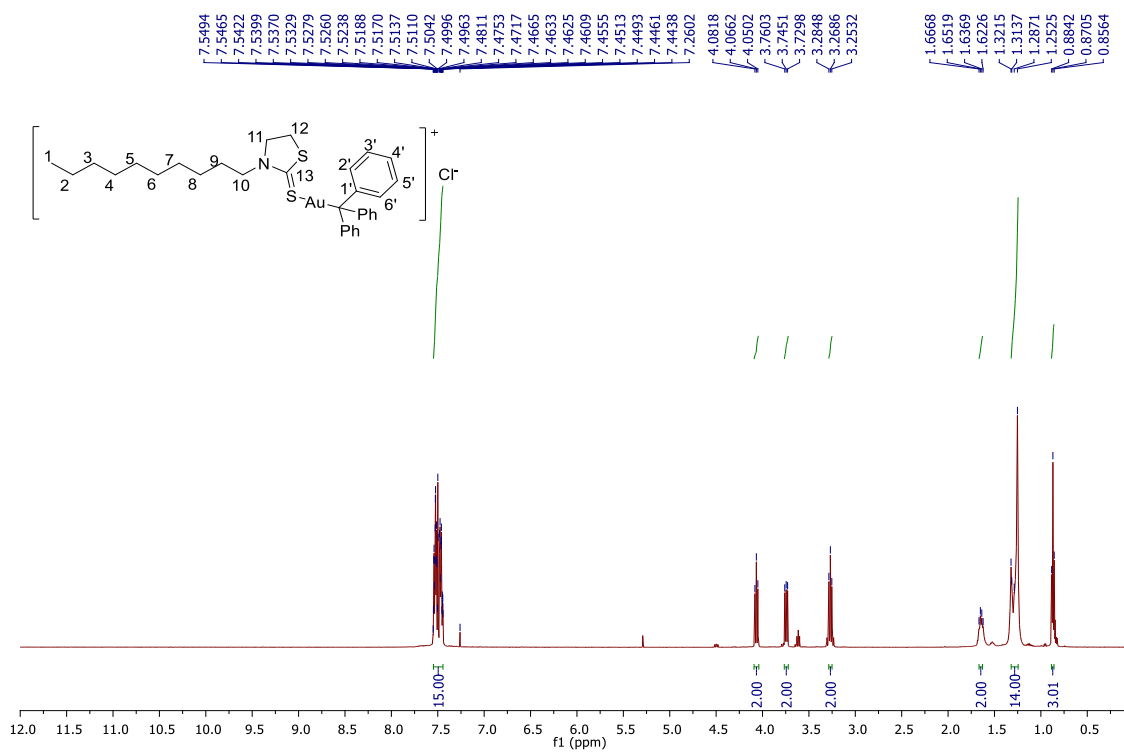


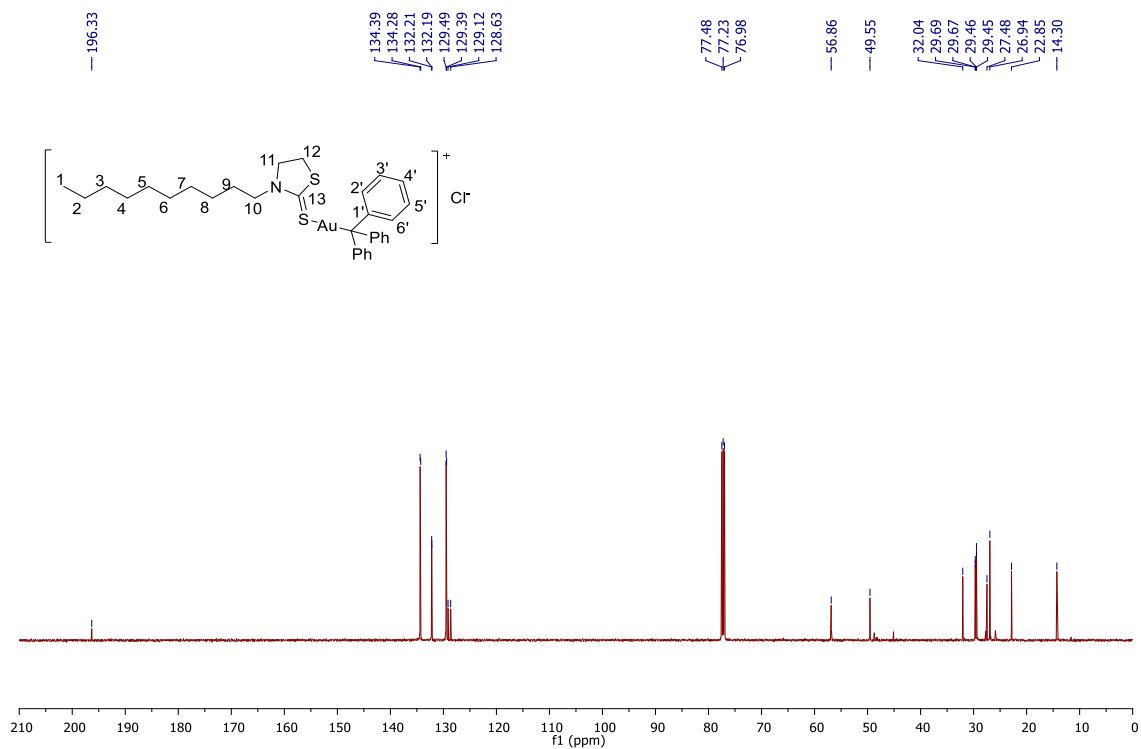
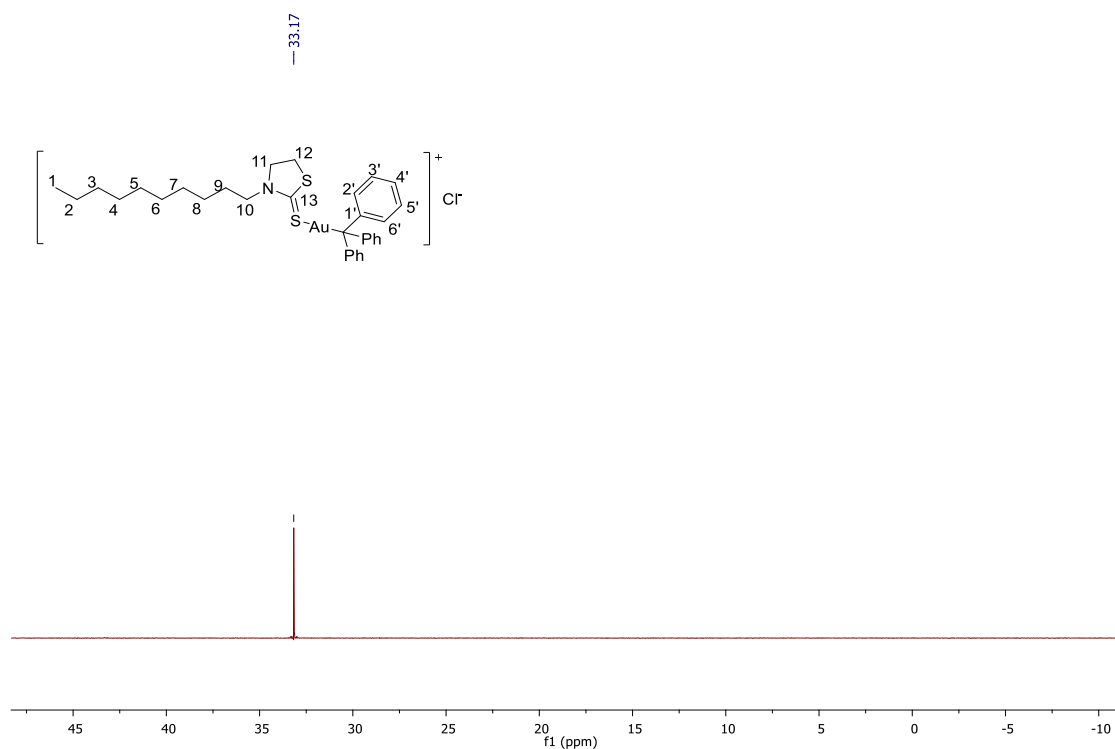
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **43**.Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **44**.

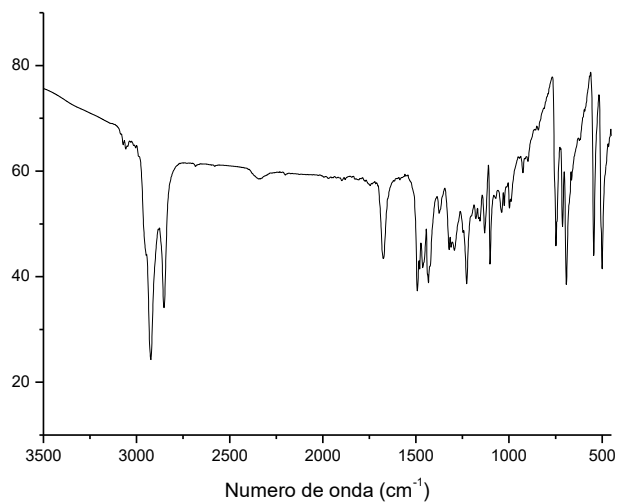
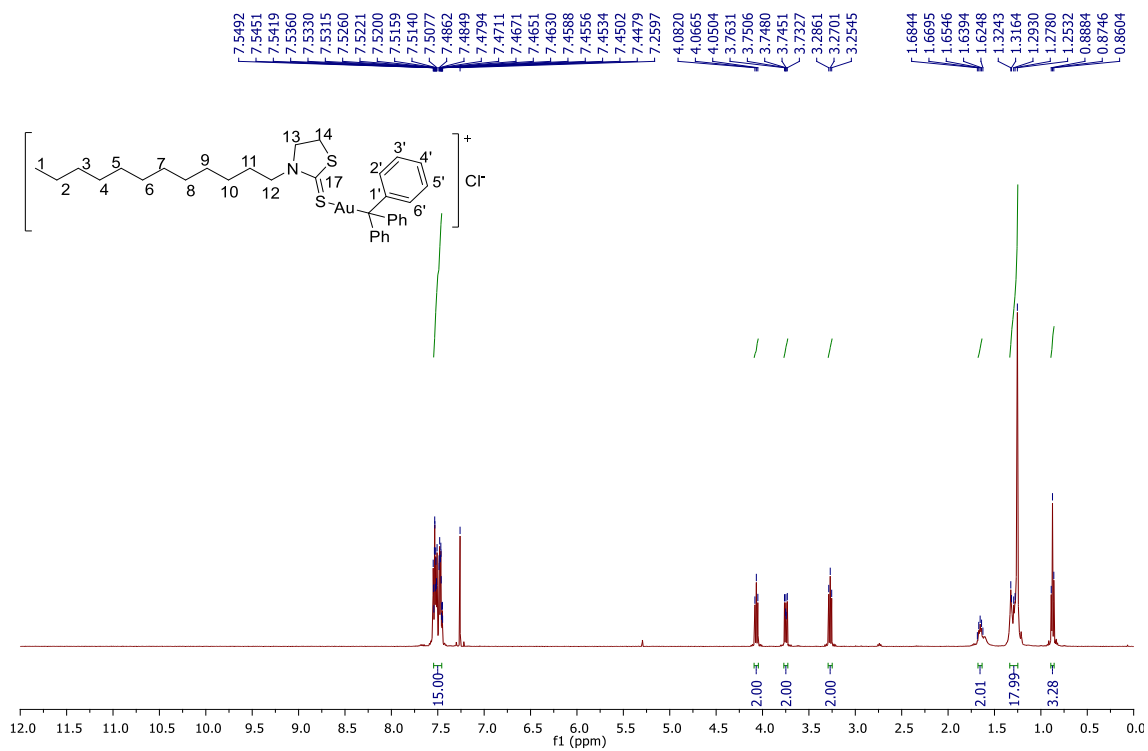
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **44**.Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **45**.

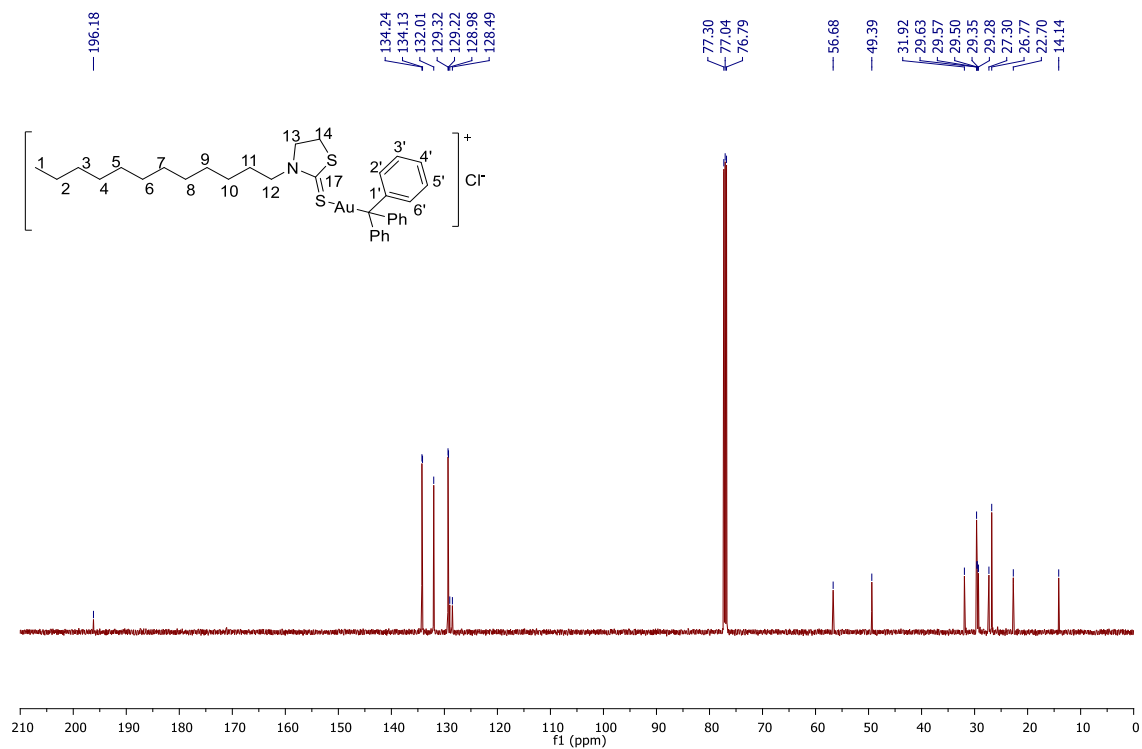
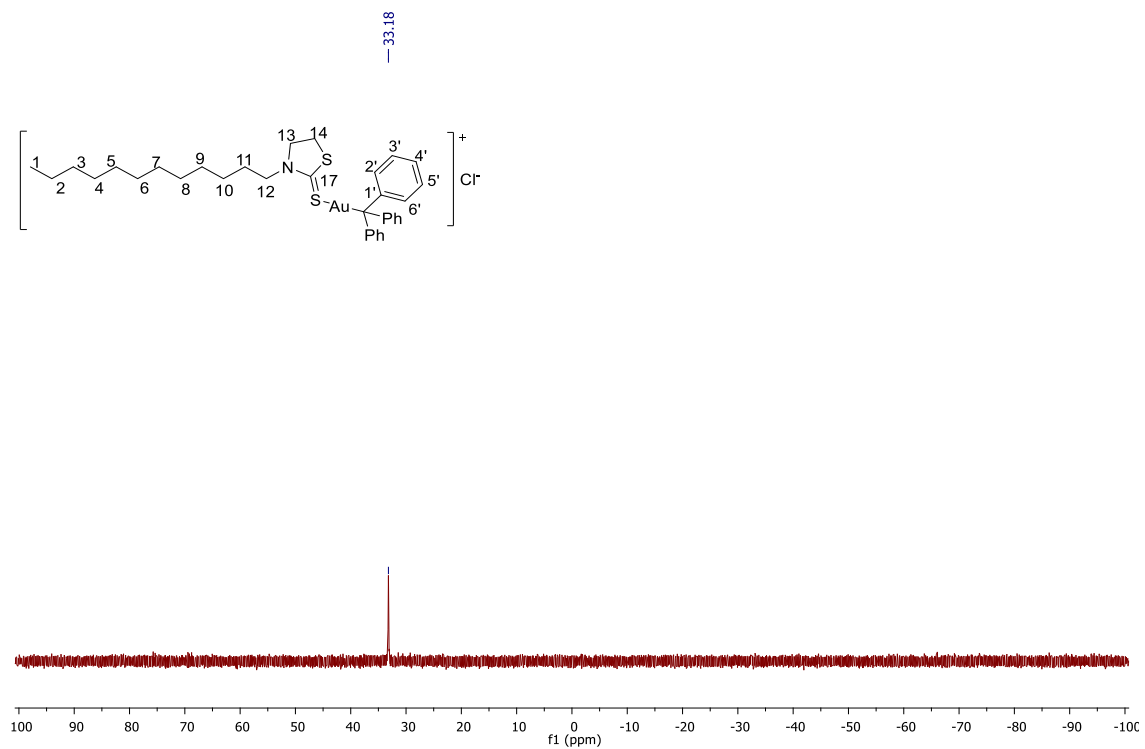
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **45**.Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **46**.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **46**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **46**.

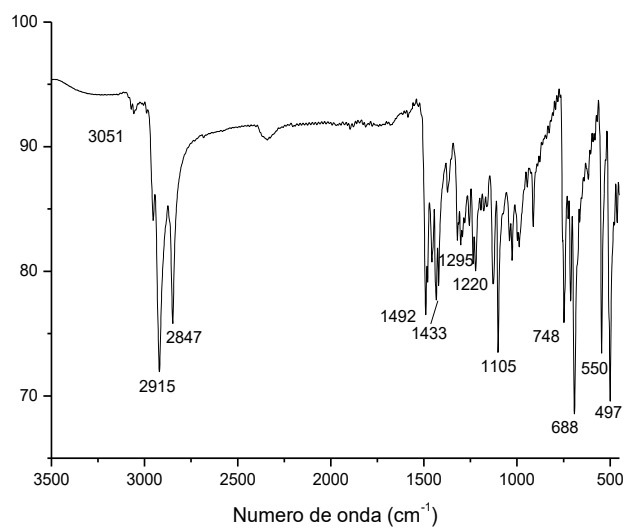
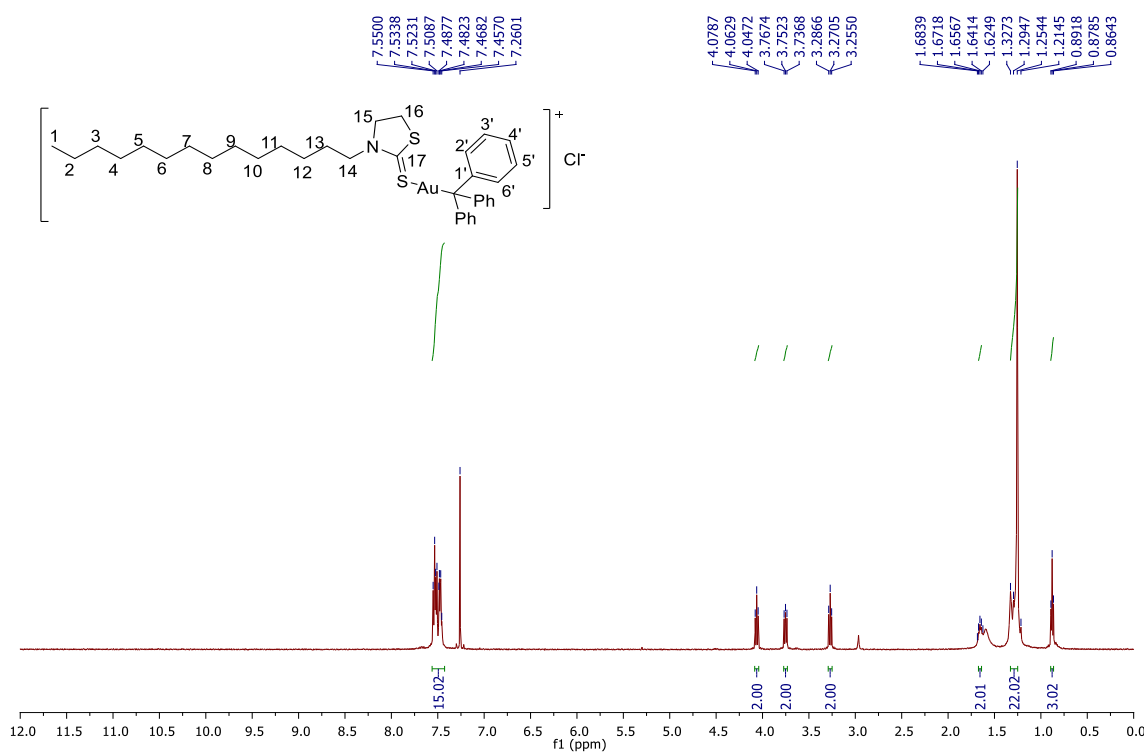
Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **46**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do composto **47**.

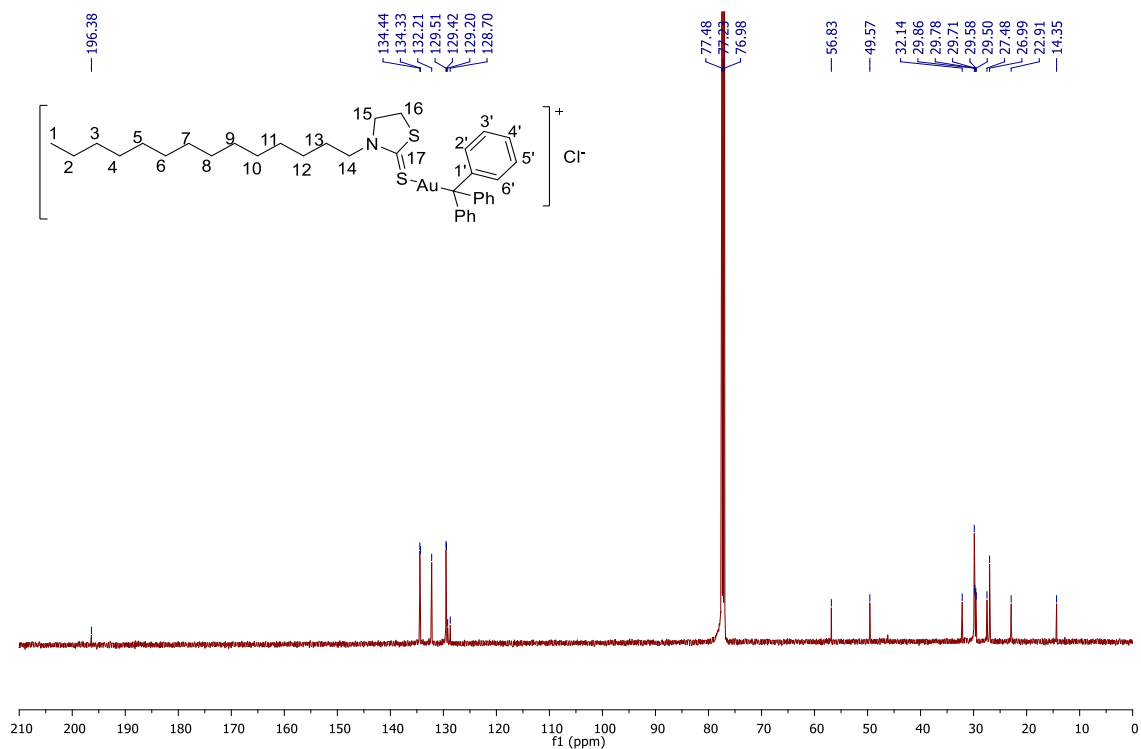
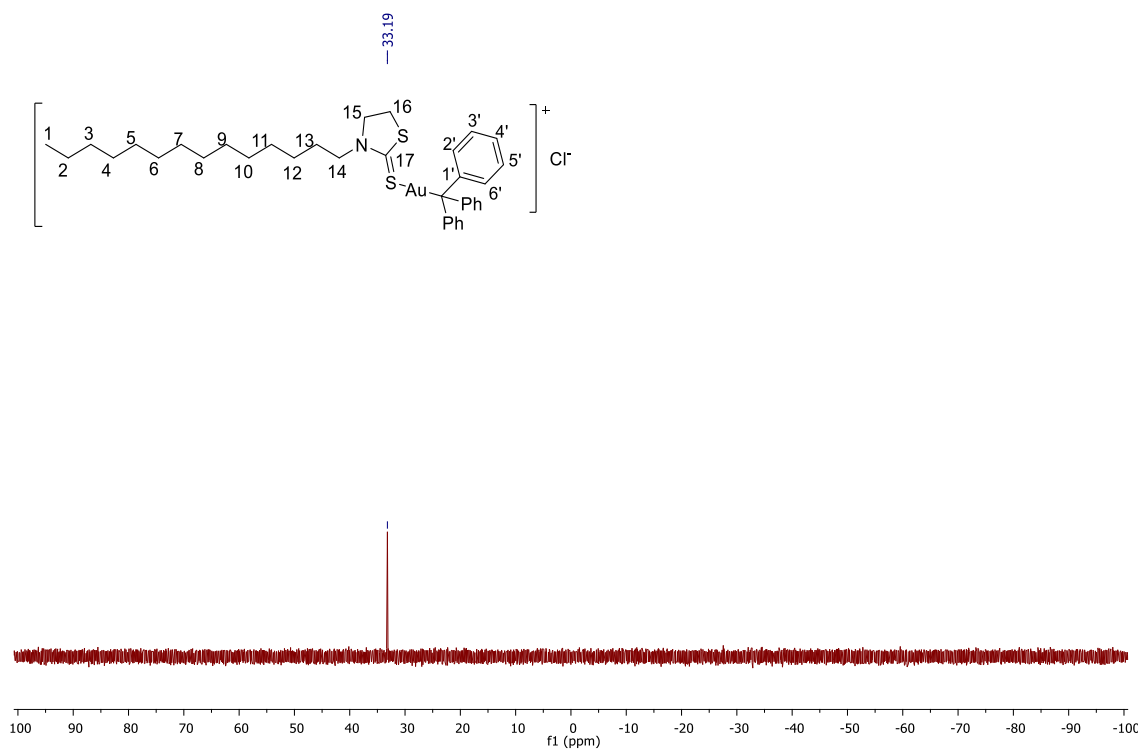
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **47**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **47**.

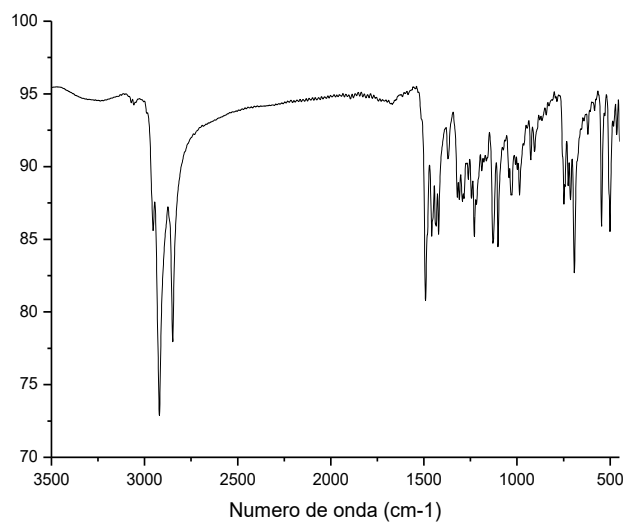
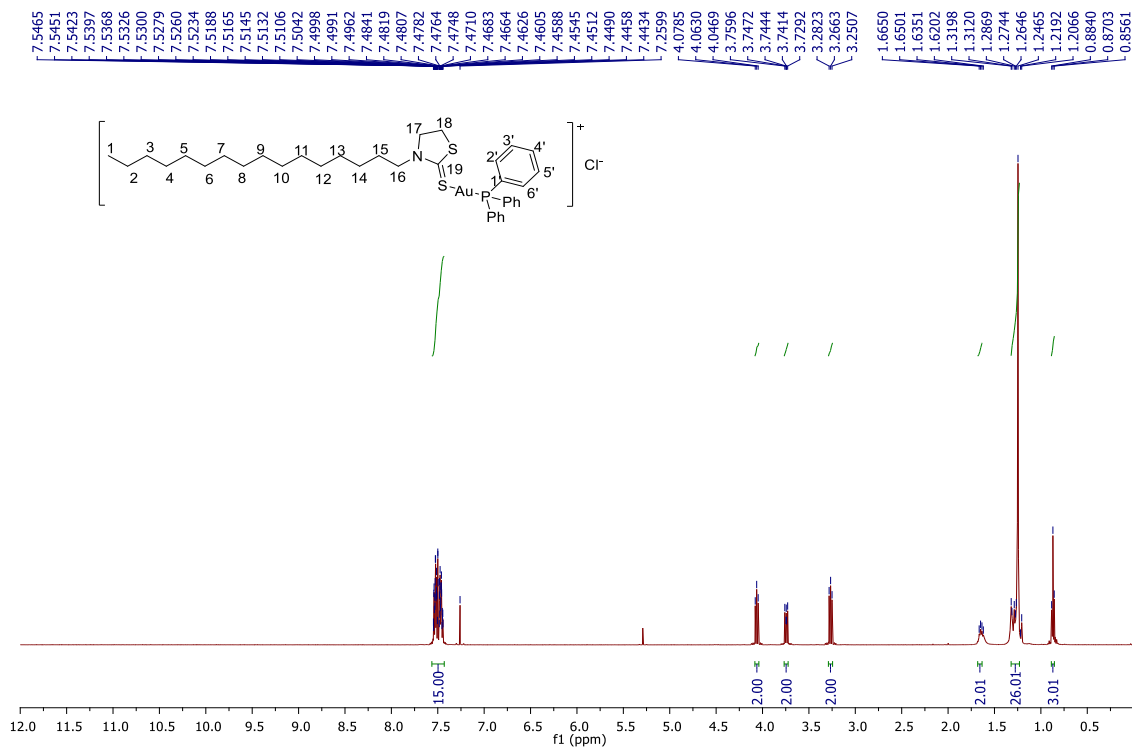
Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **47**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do composto **48**.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **48**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **48**.

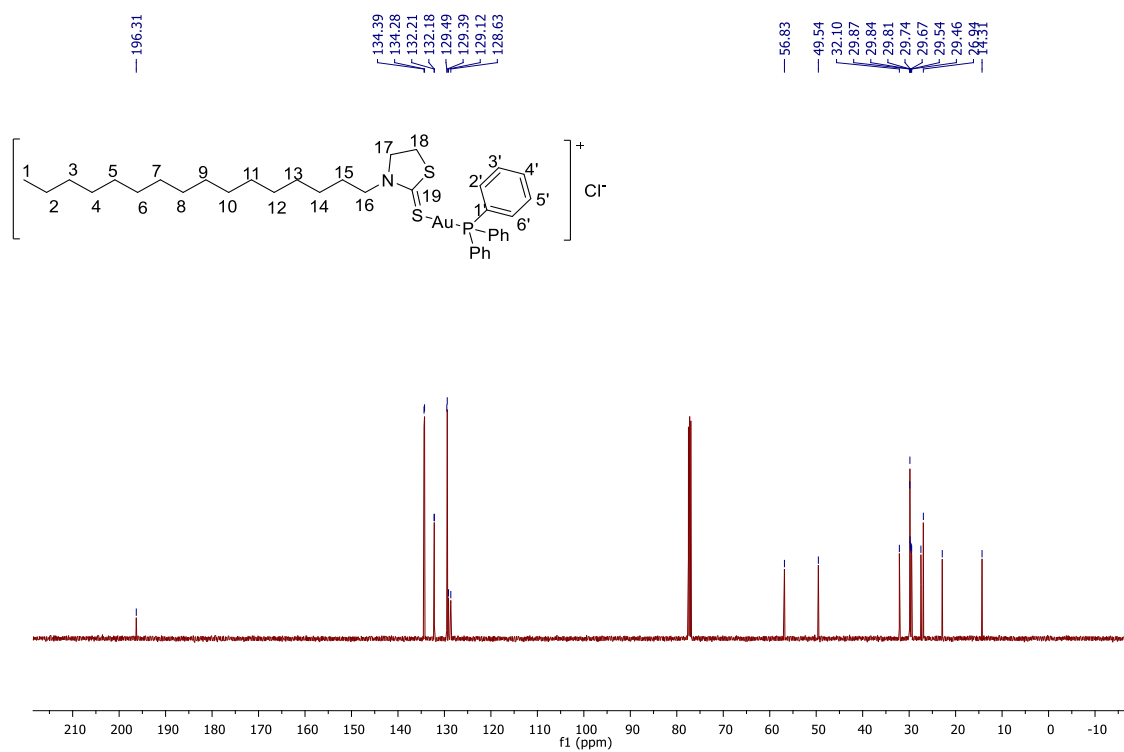


Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **48**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **49**.

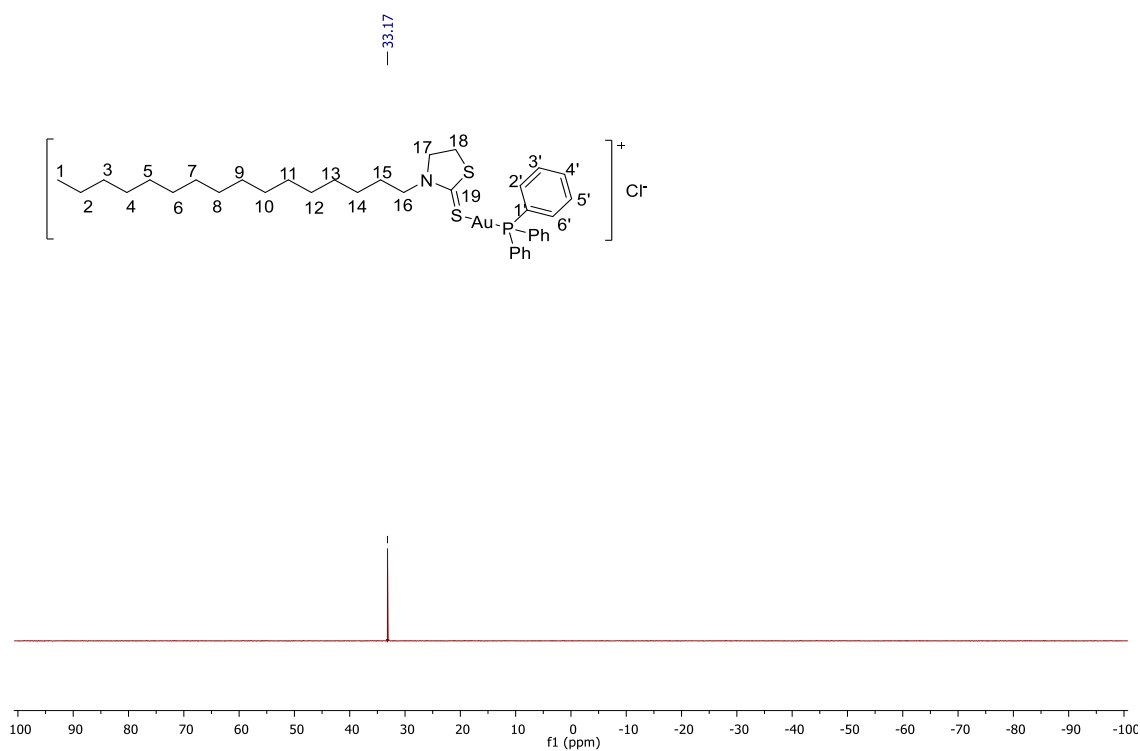
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **49**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **49**.

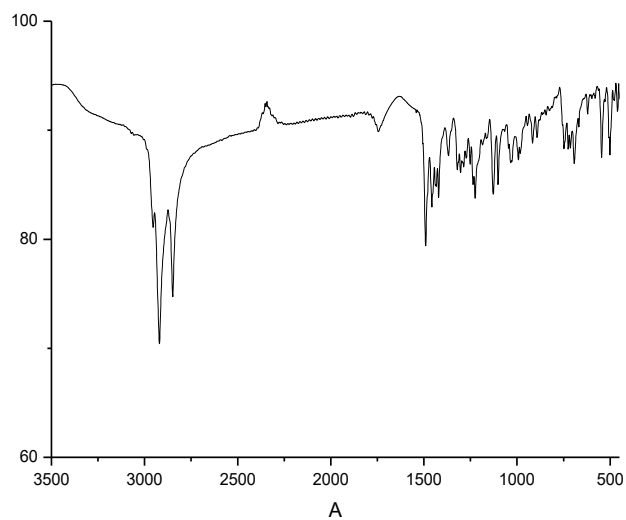
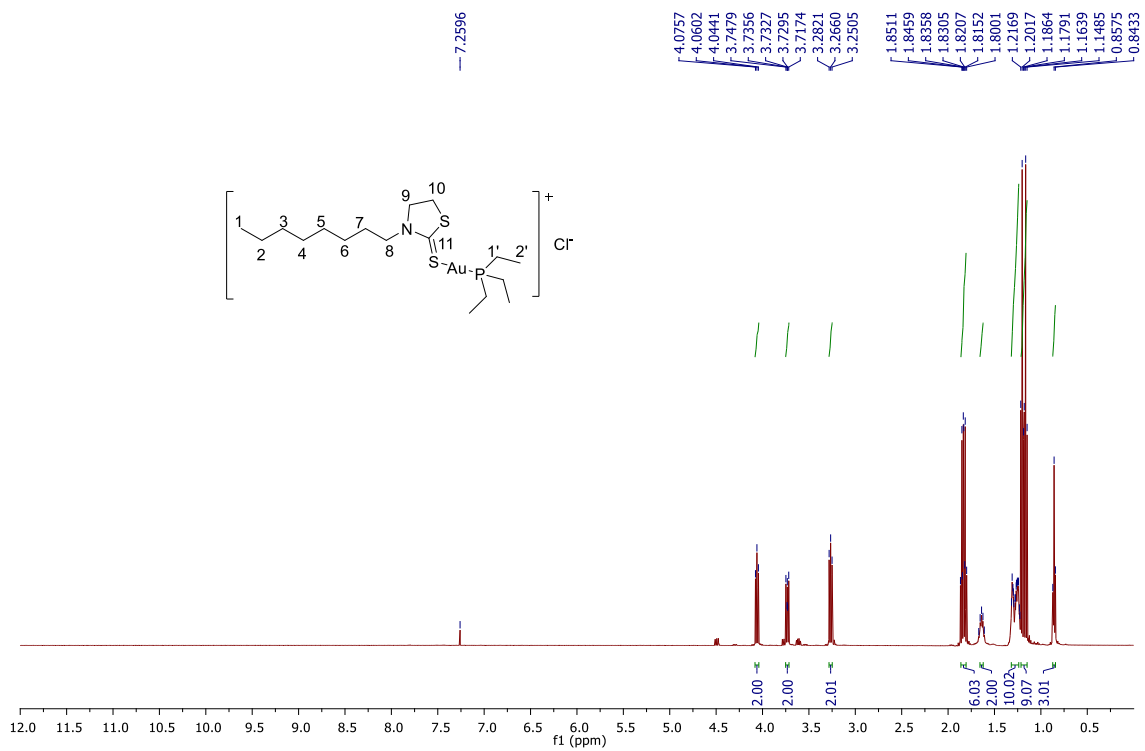
Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **49**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **50**.

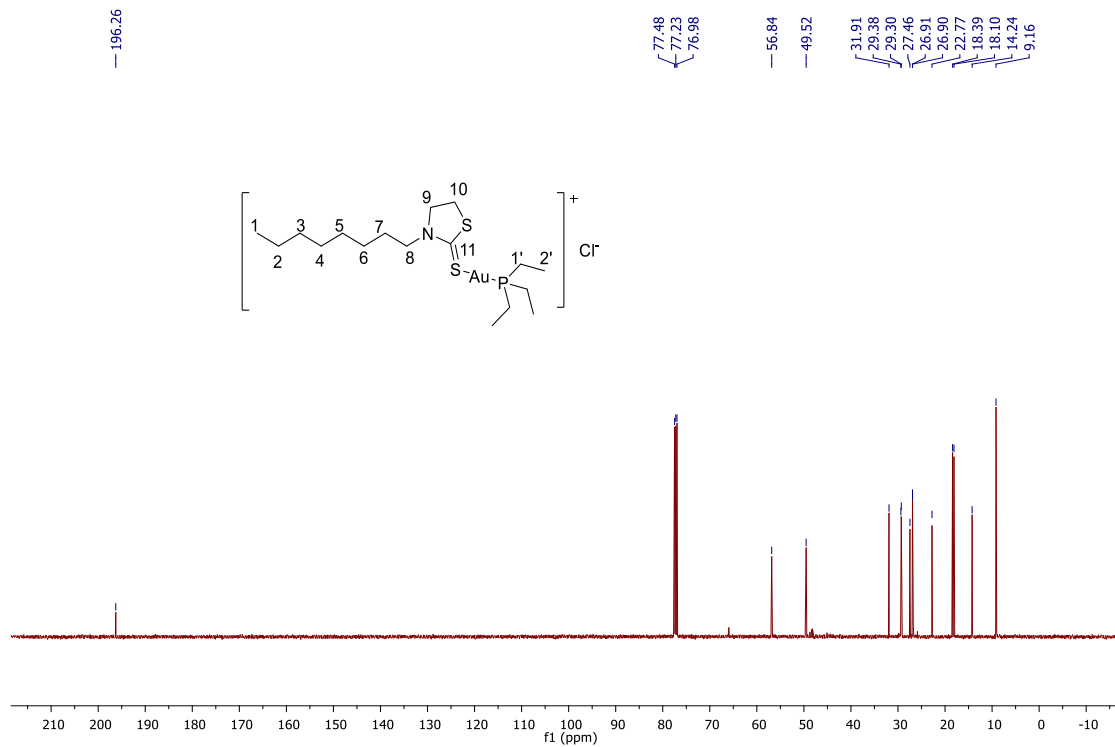
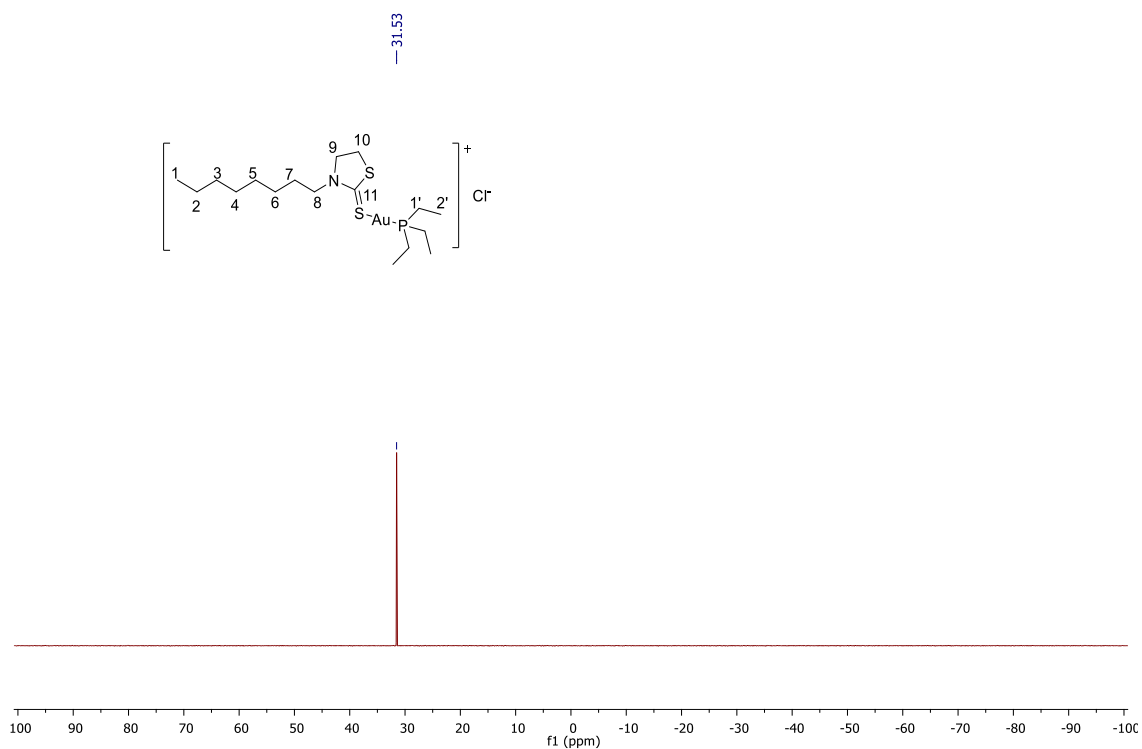
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **50**.

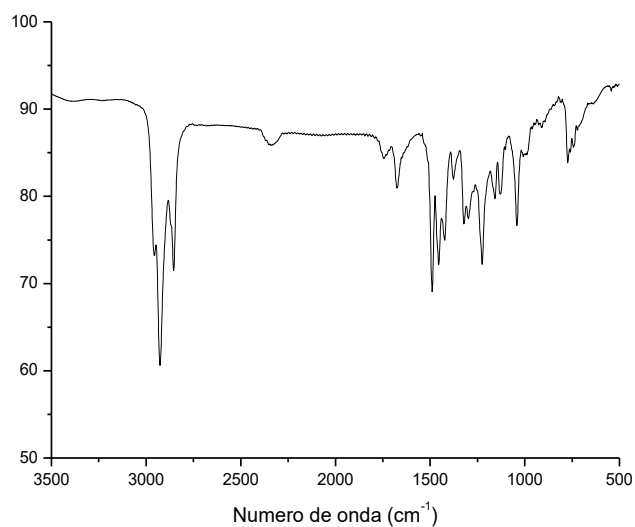
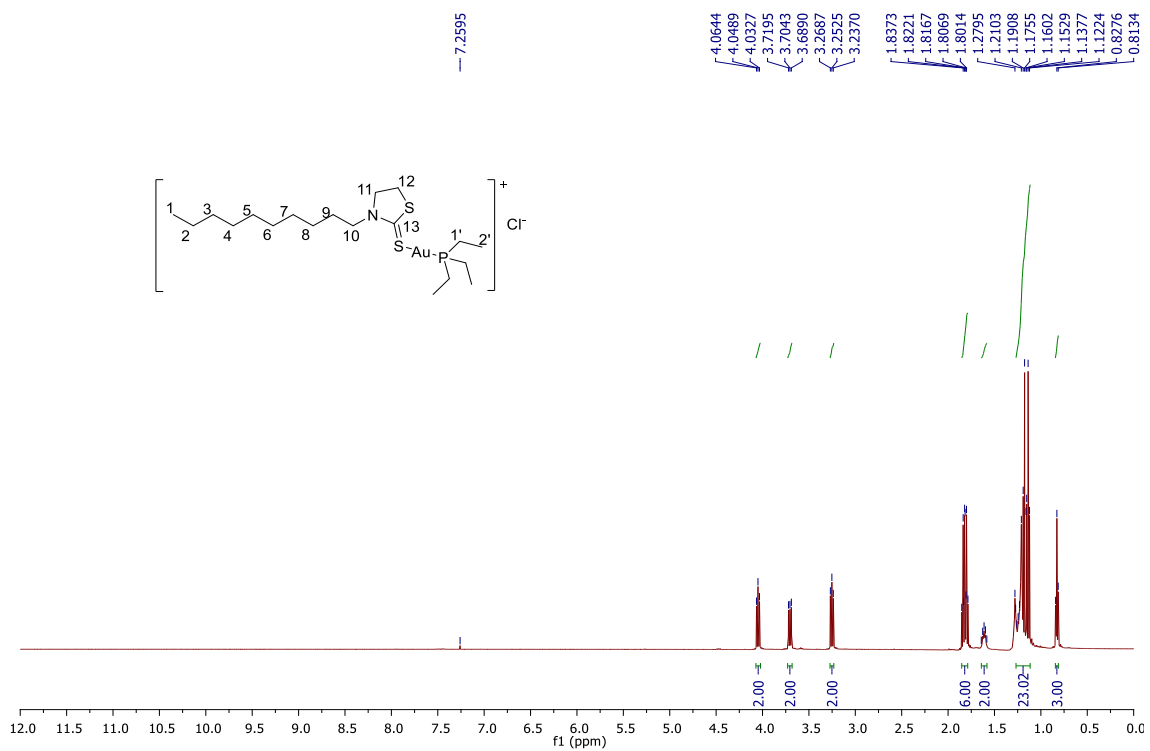


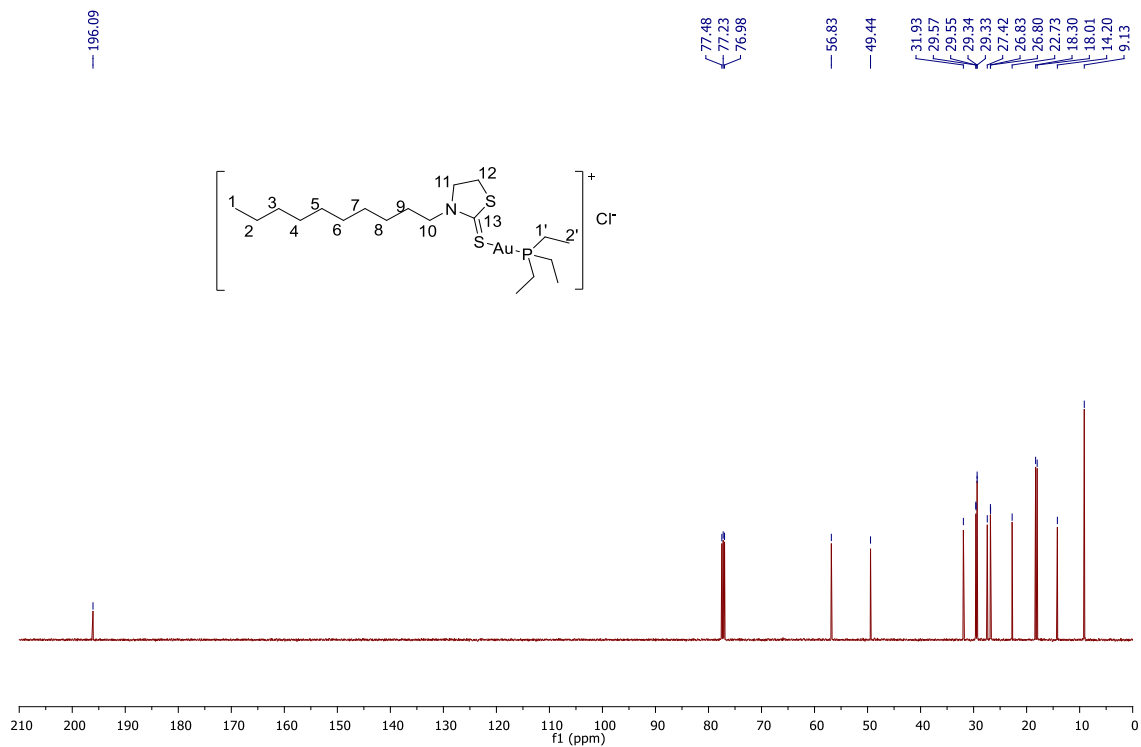
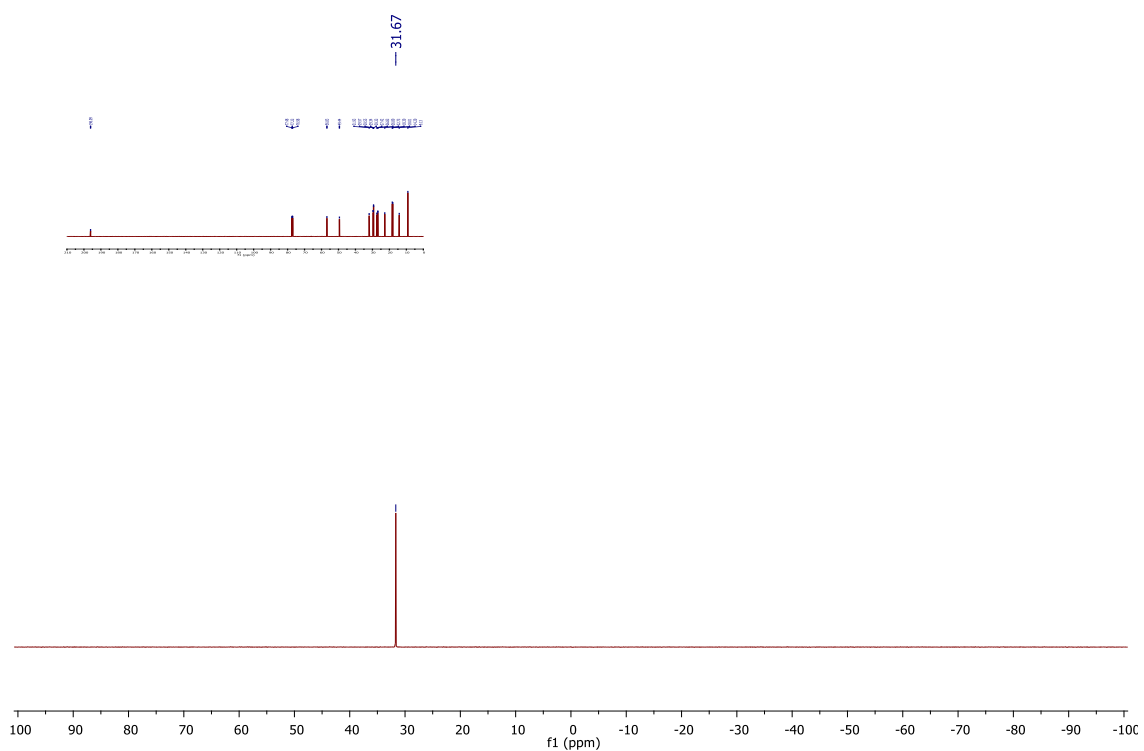
Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **50**.



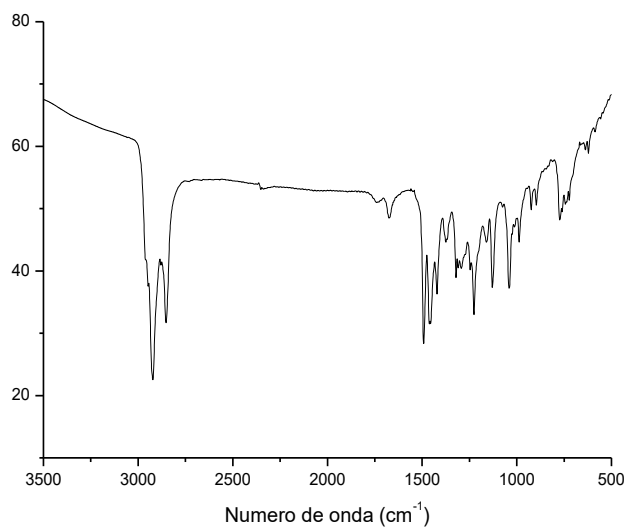
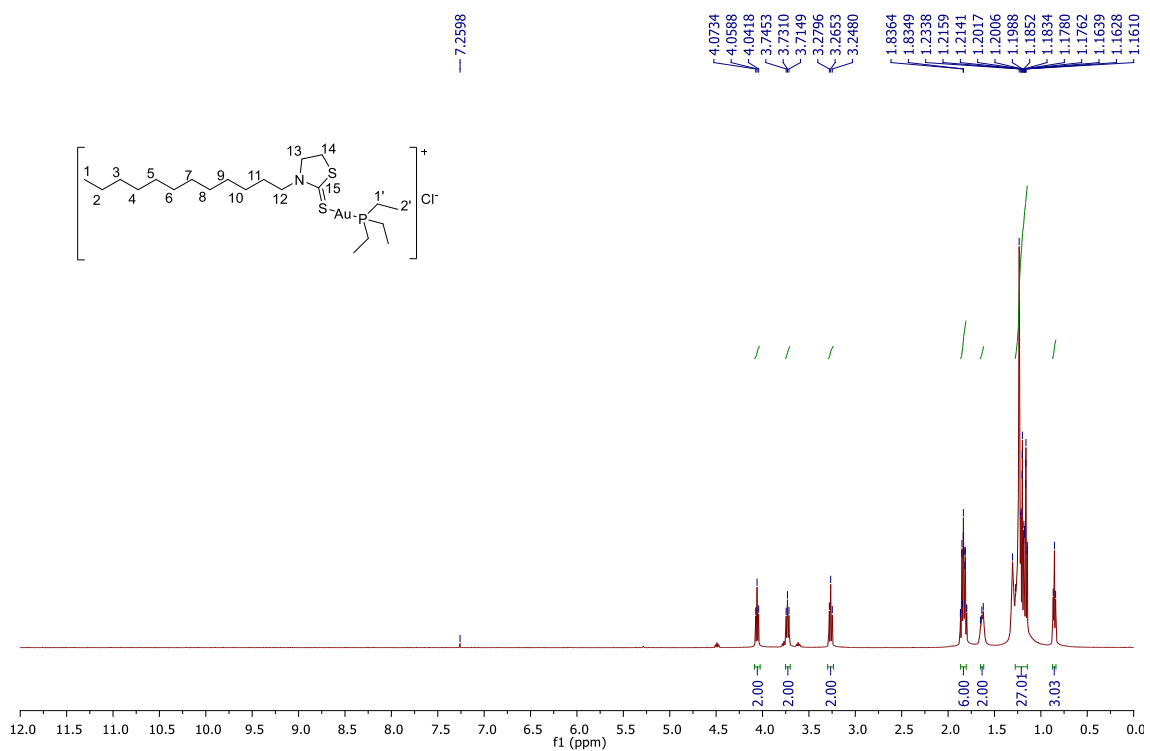
Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **50**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **51**.

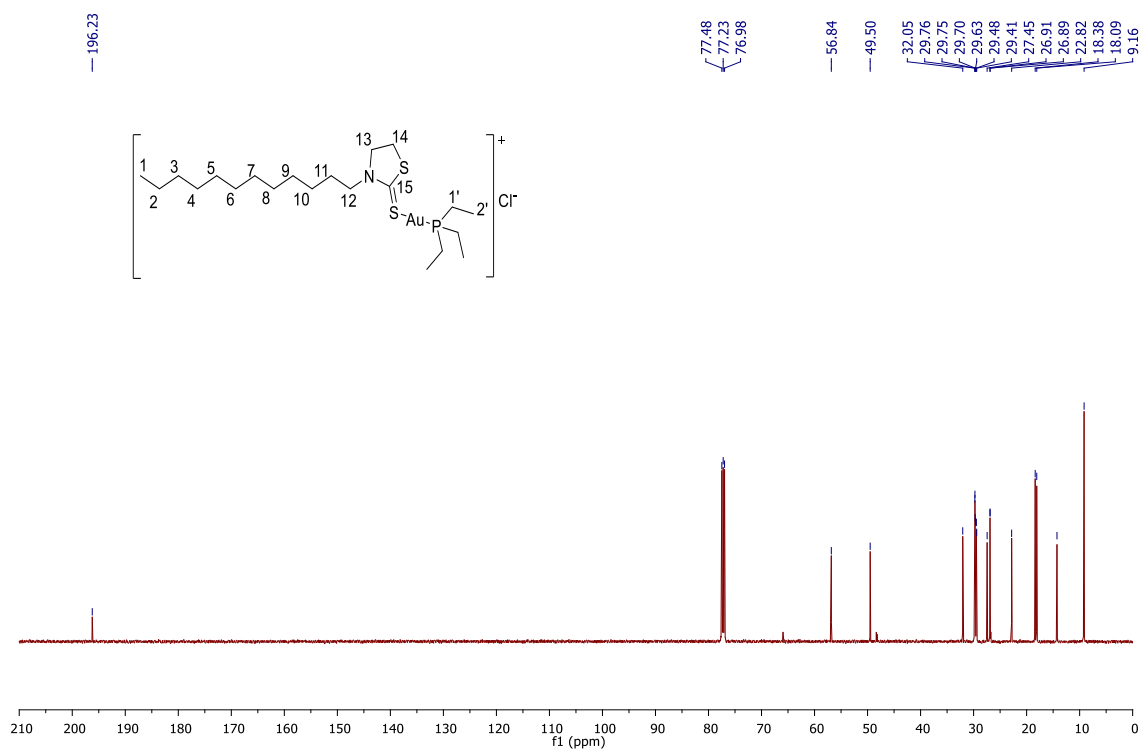
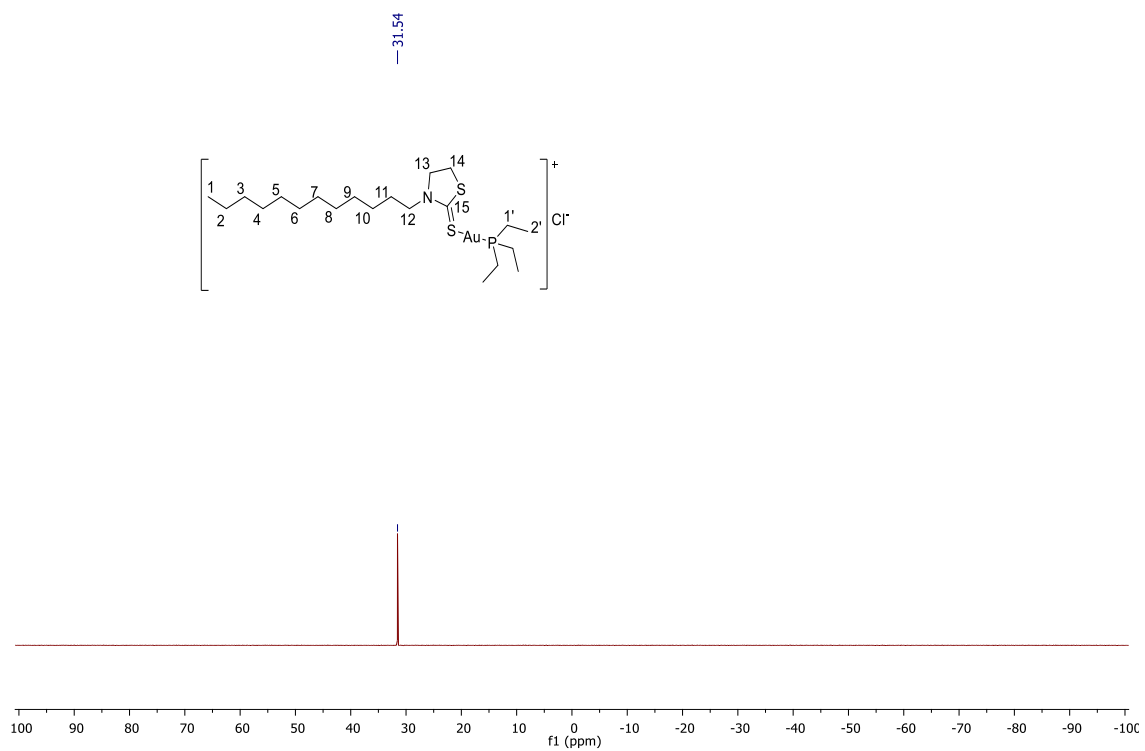
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **51**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **51**.

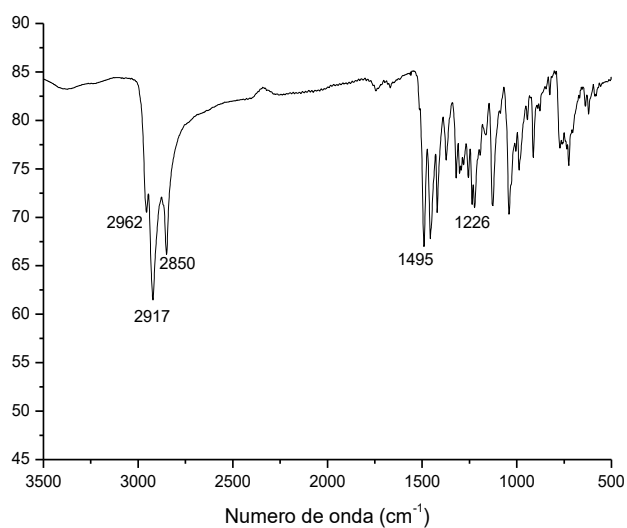
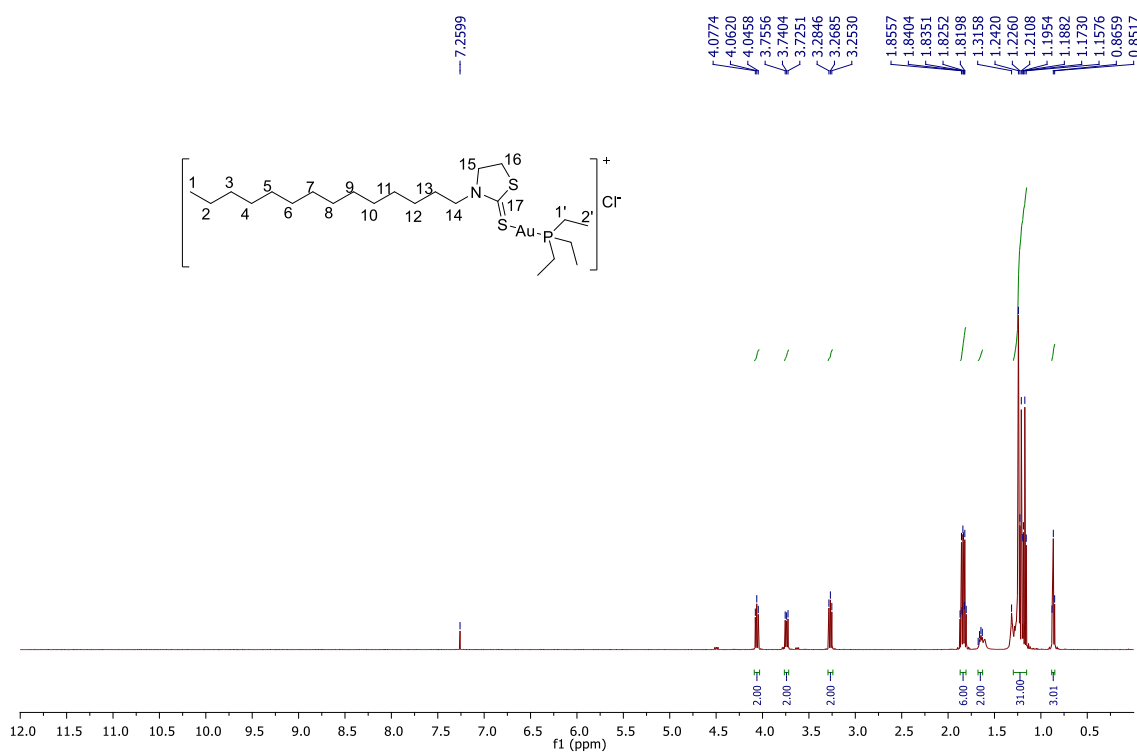
Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **51**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do composto **52**.

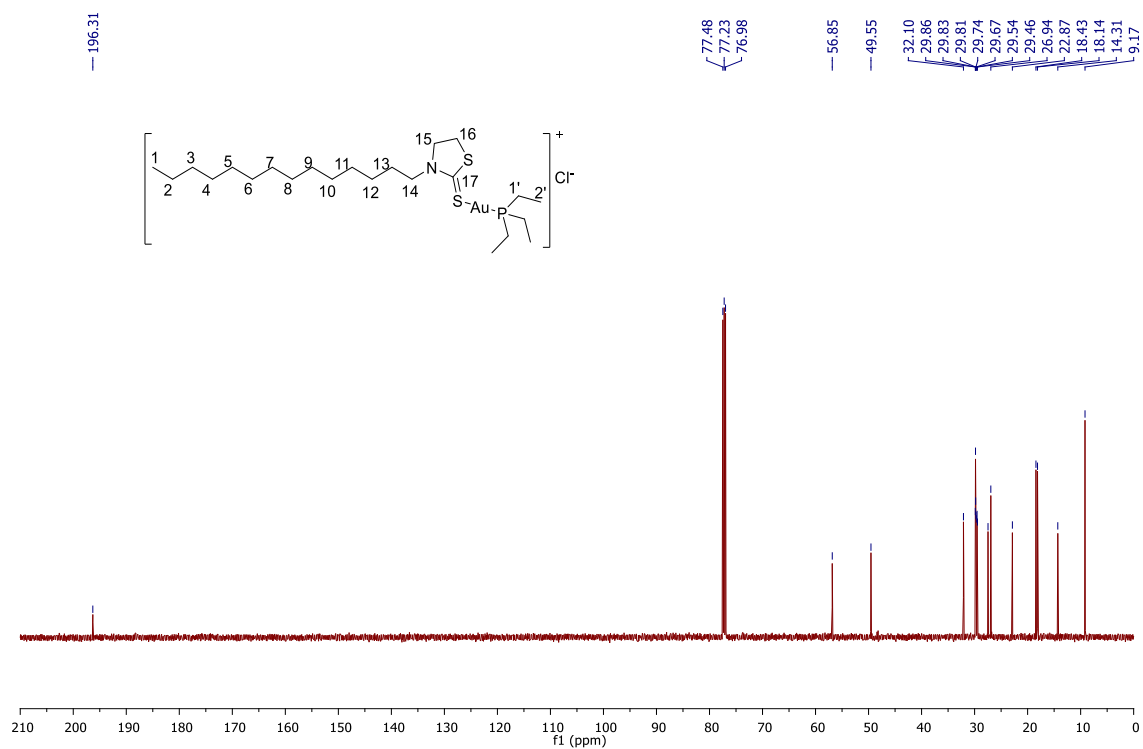
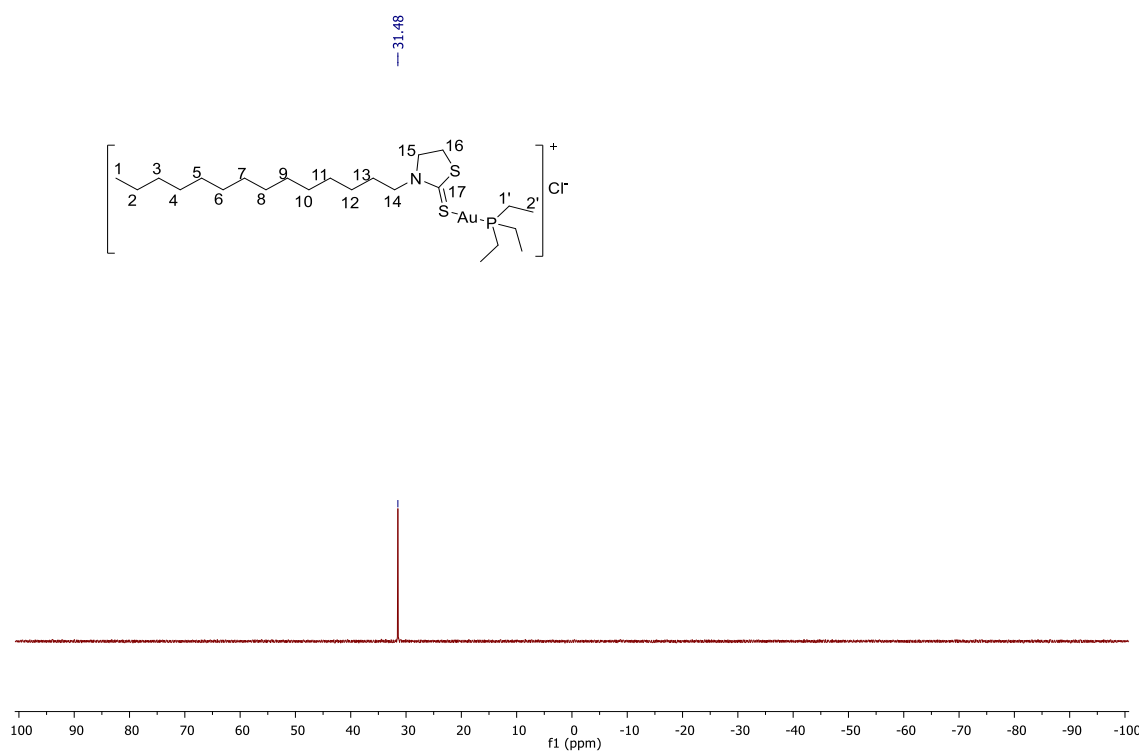
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **52**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **52**.

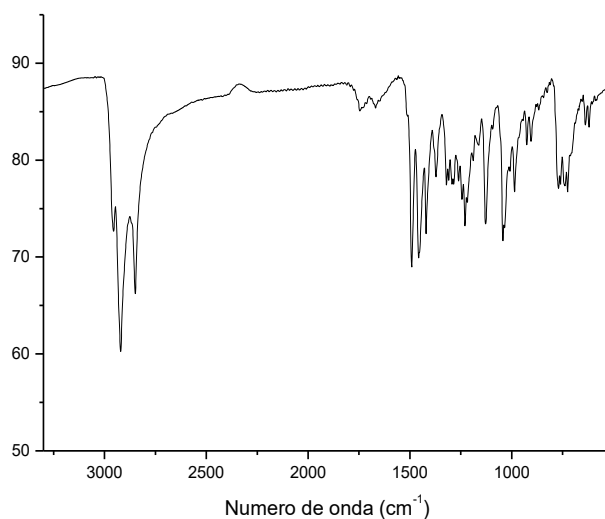
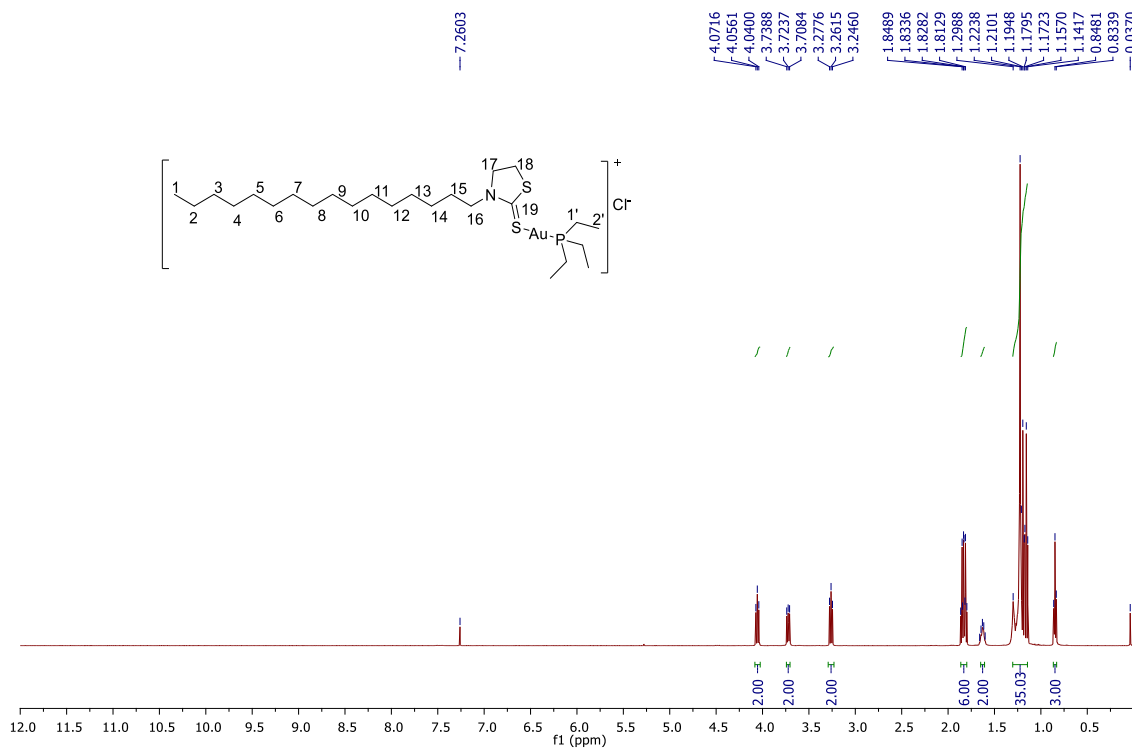


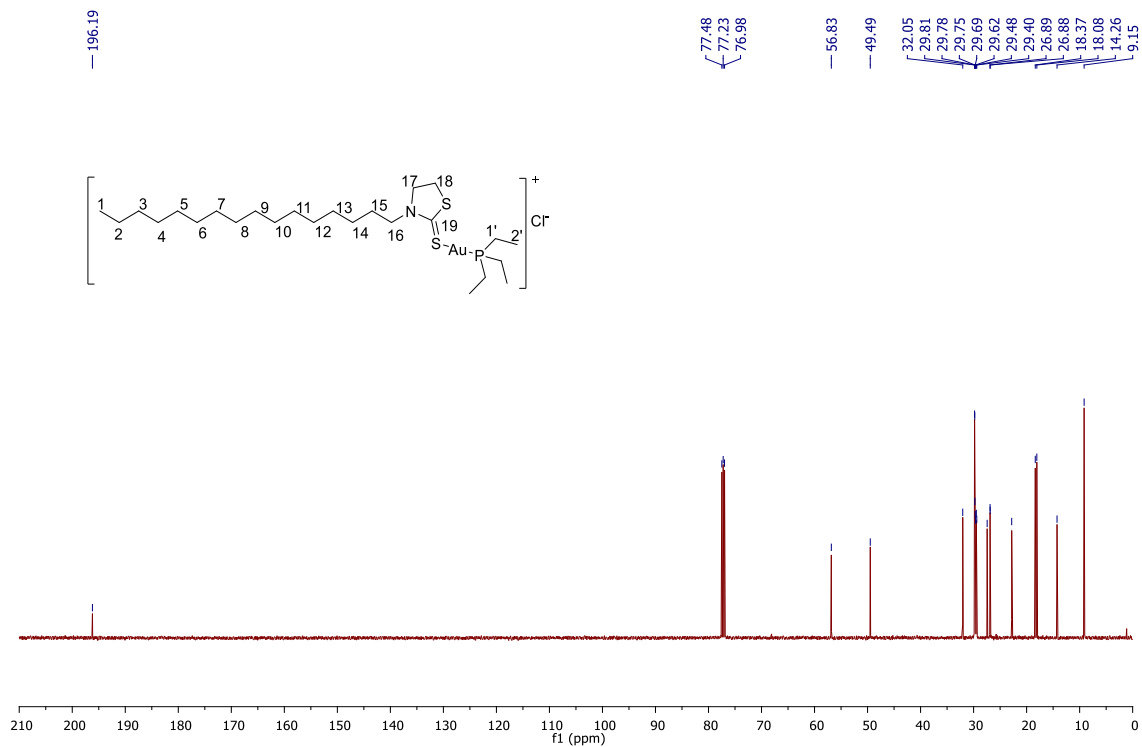
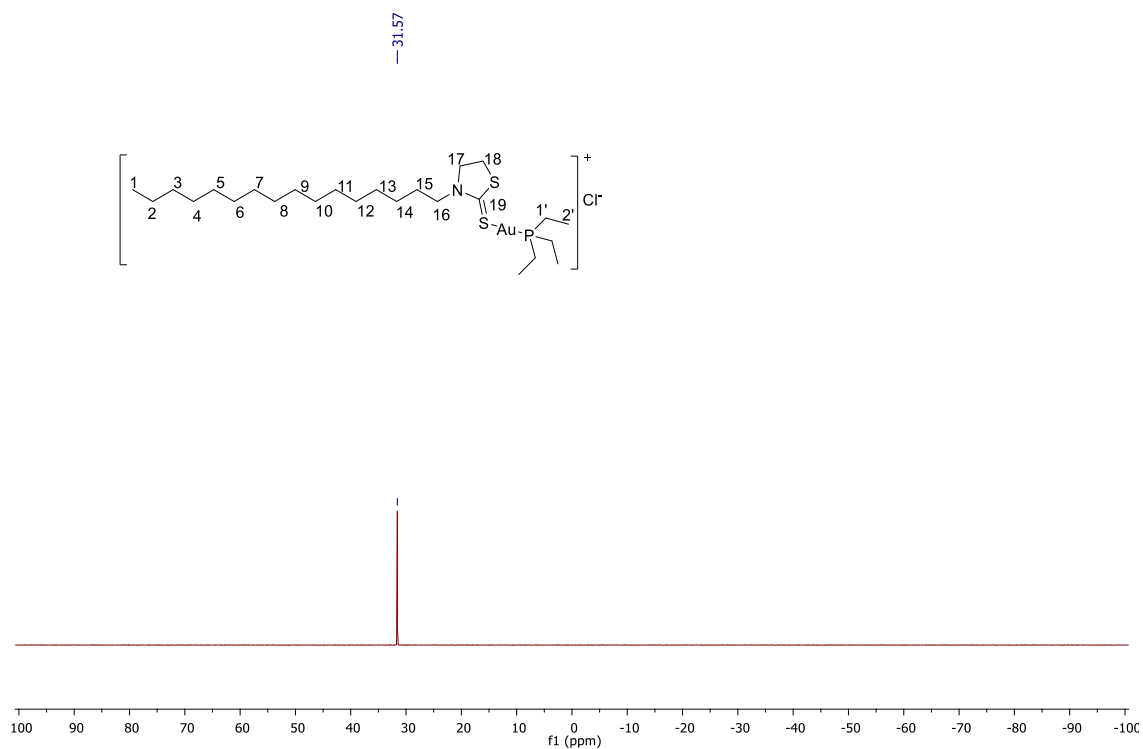
Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **52**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **53**.

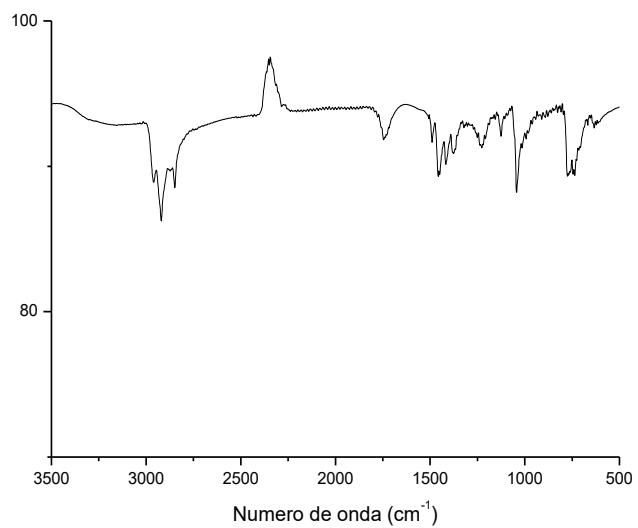
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **53**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **53**.

Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **53**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **54**.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **54**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **54**.

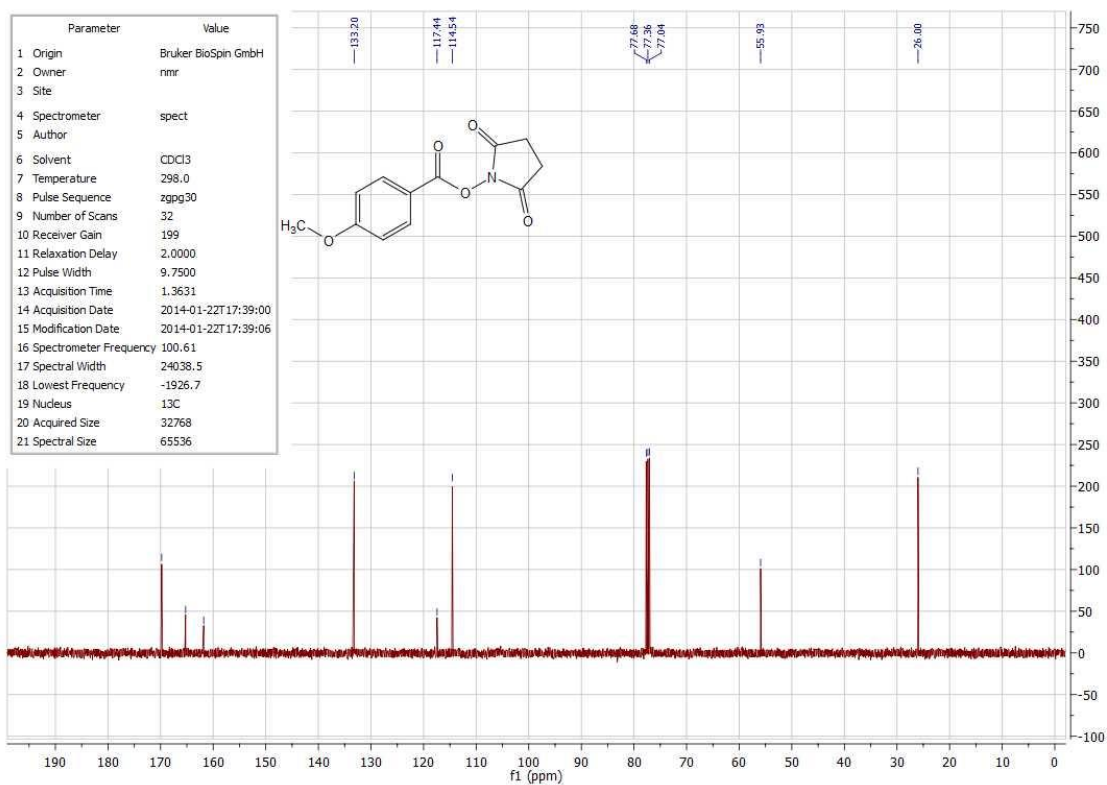
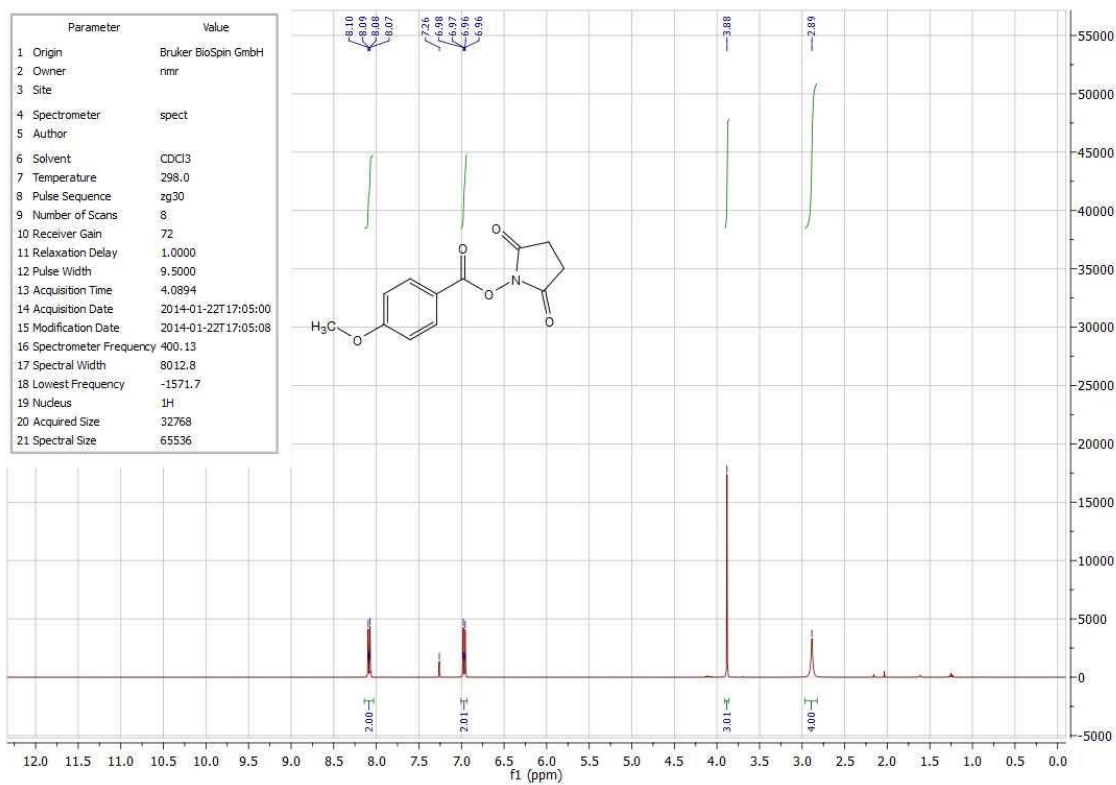
Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **54**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **55**.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **55**.Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,4 MHz) do composto **55**.

Espectro no infravermelho (KBr) para o composto **55**

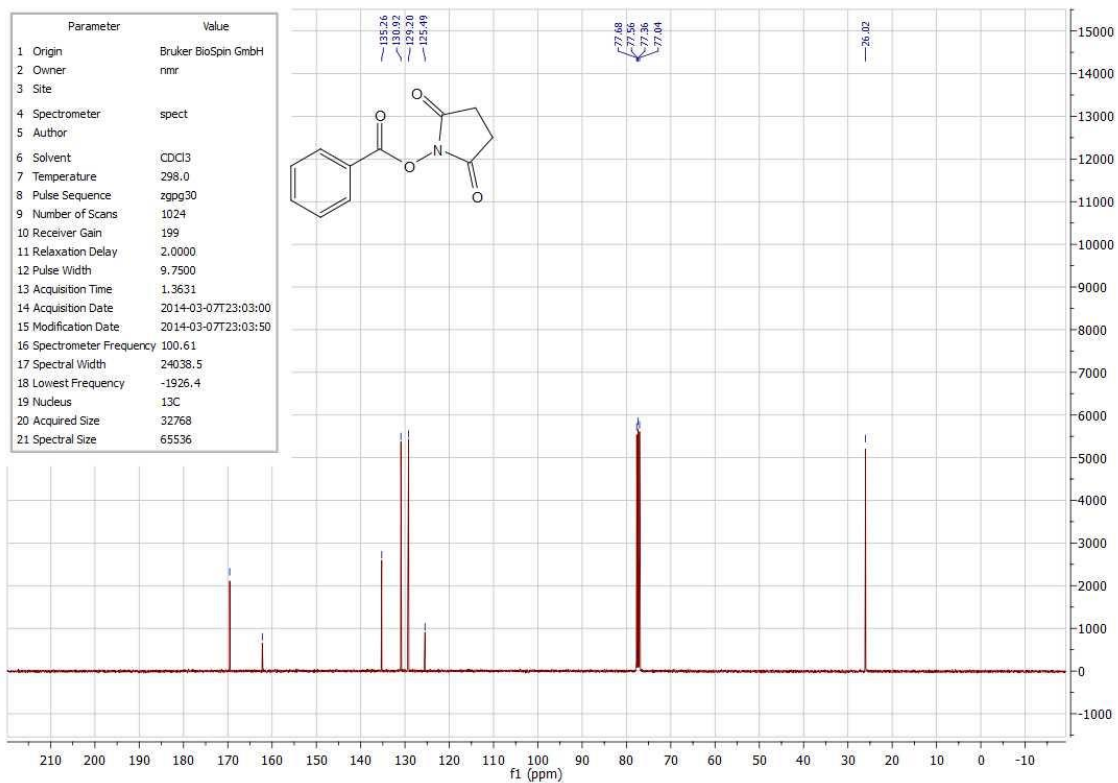
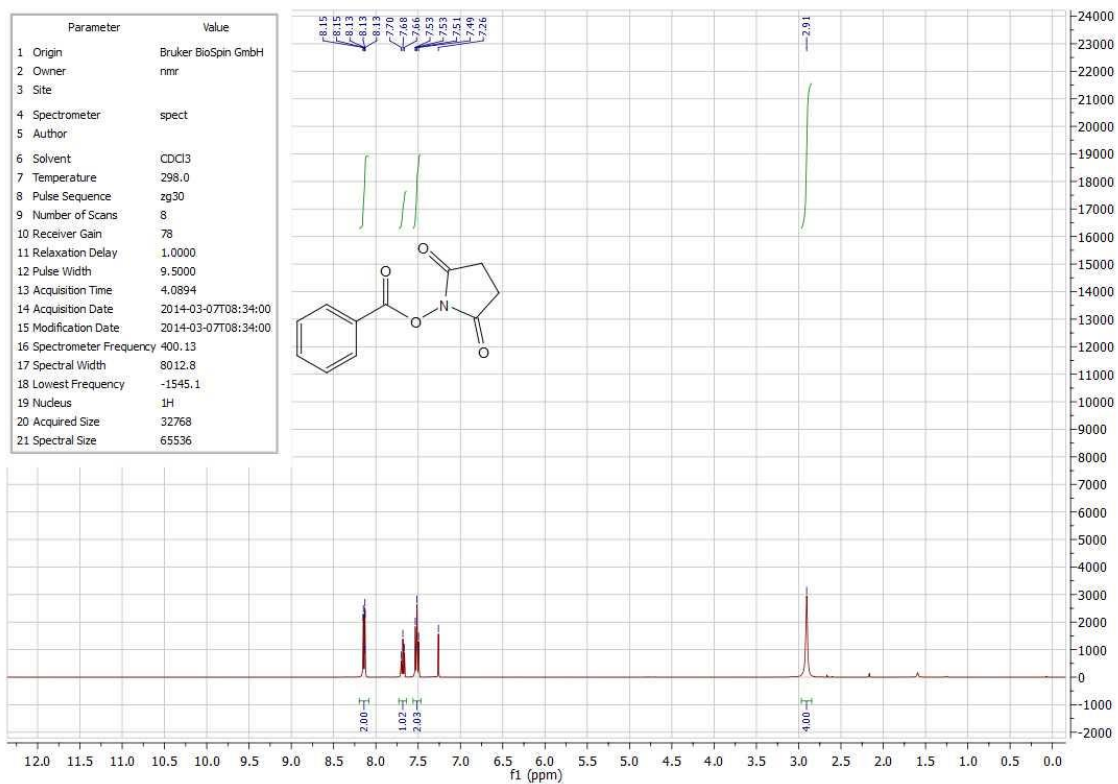
## ANEXOS: SEÇÃO DE ESPECTROS REFERENTE AO CAPÍTULO 2

## Composto 65: 4-Metoxibenzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila

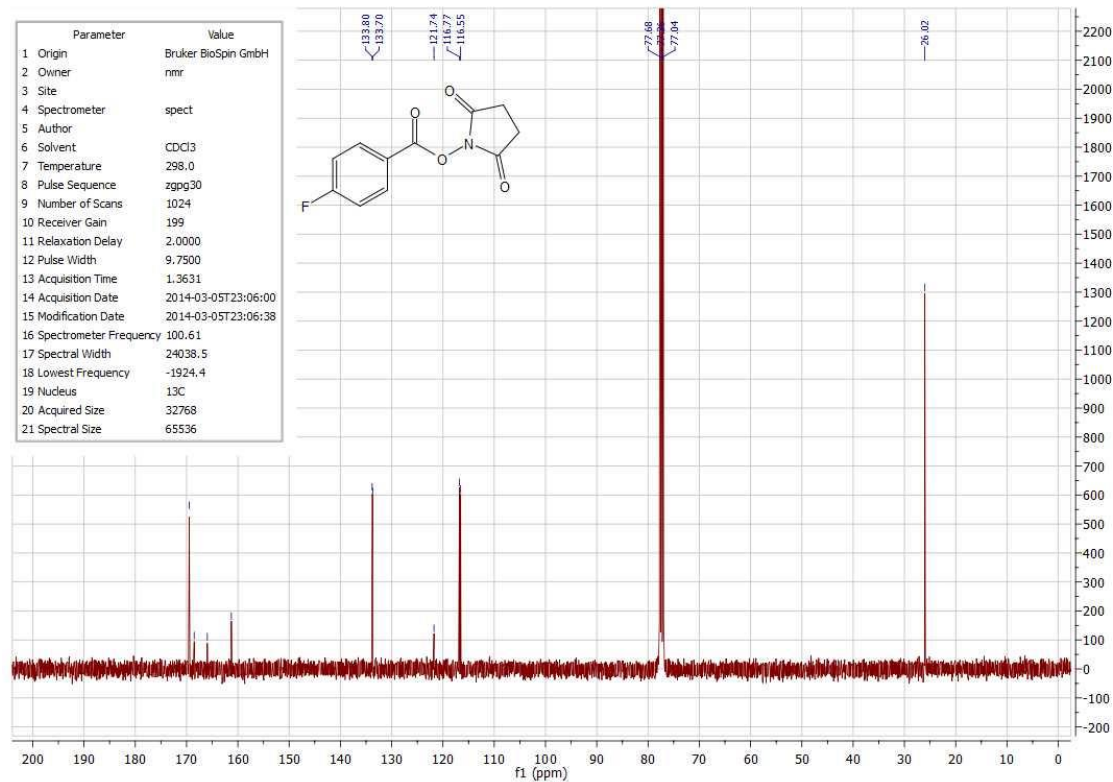
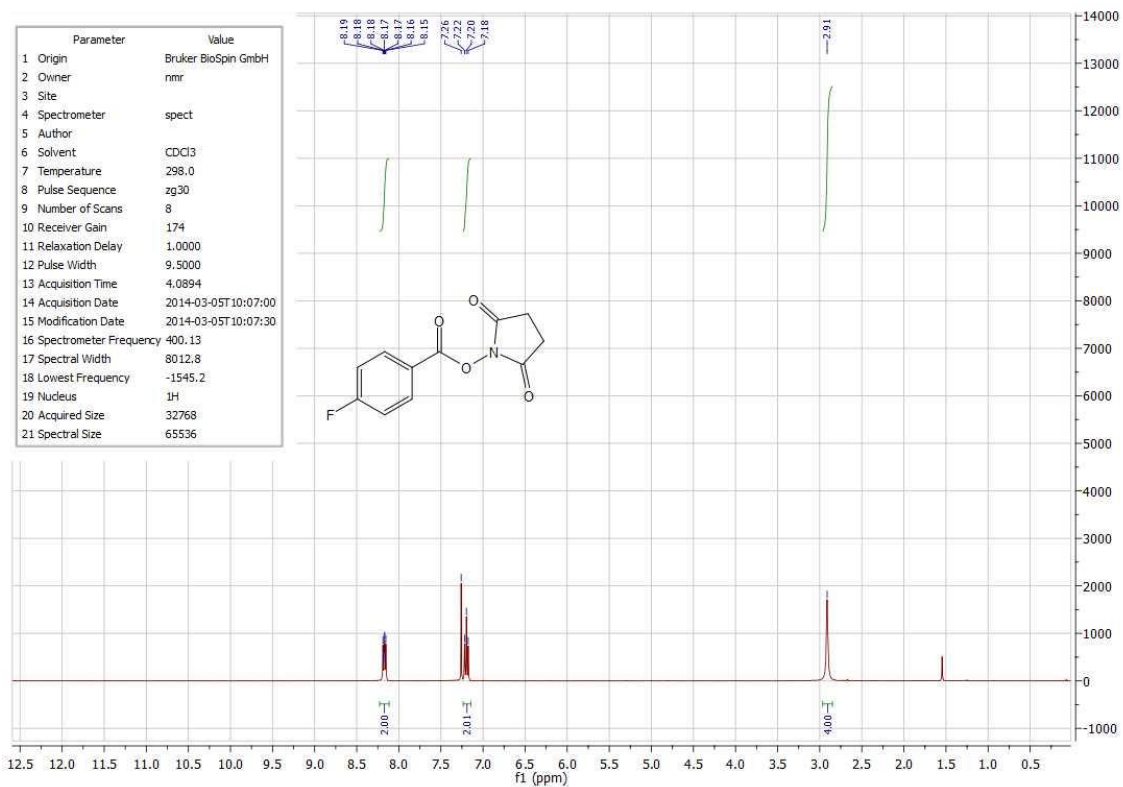


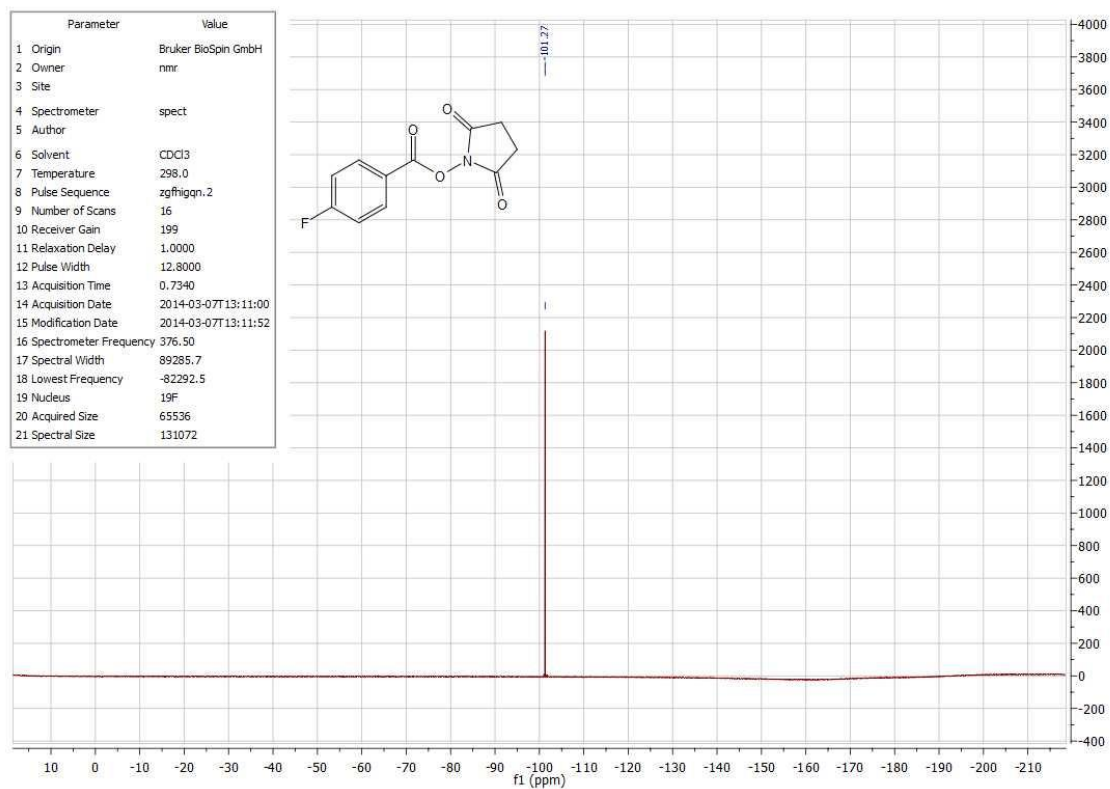


### Composto 66: Benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila

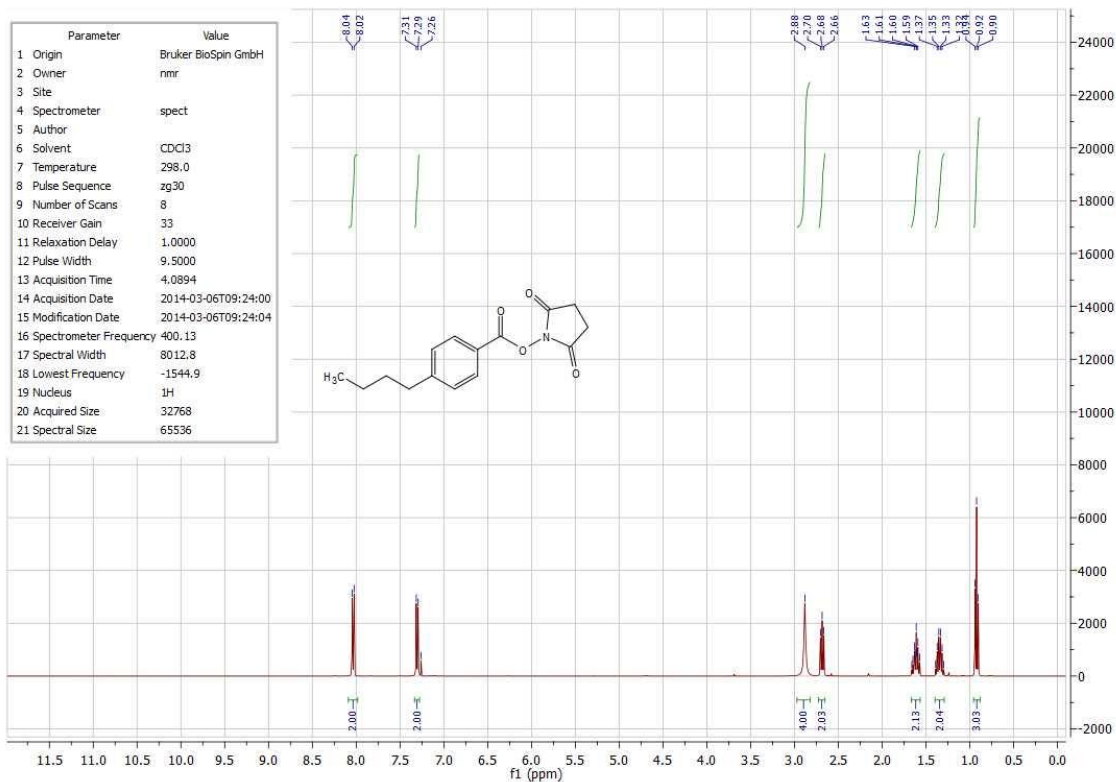


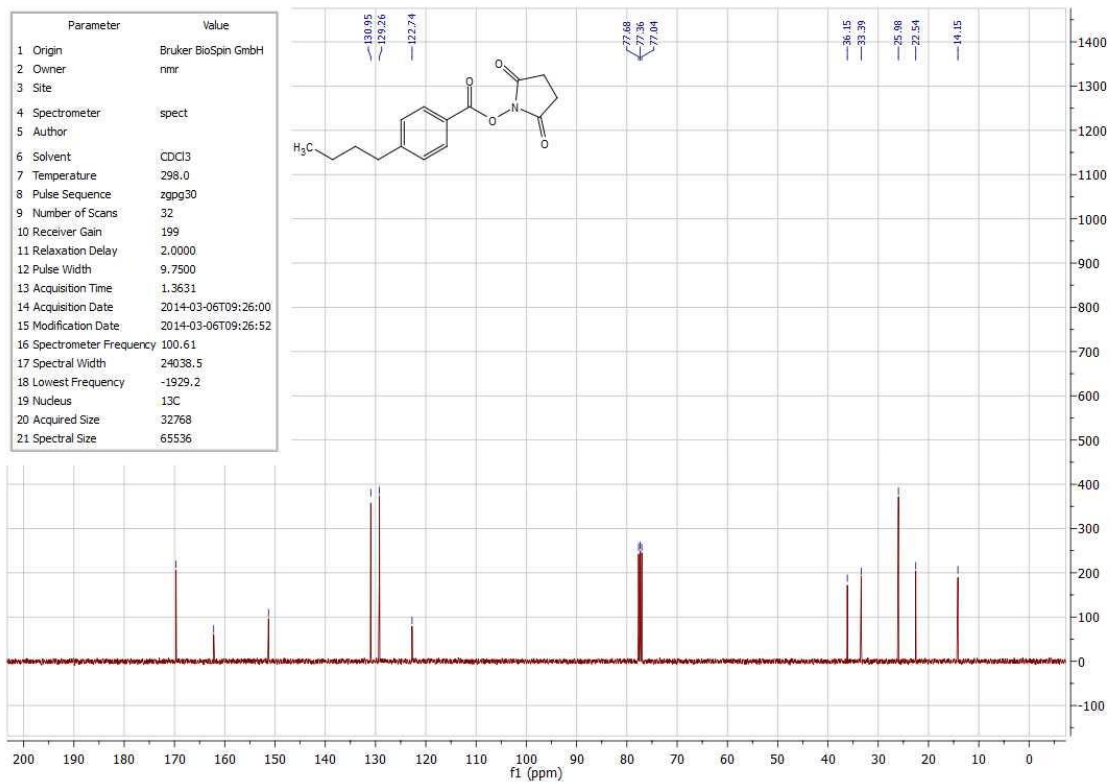
### Composto 67: 4-Fluorobenzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila



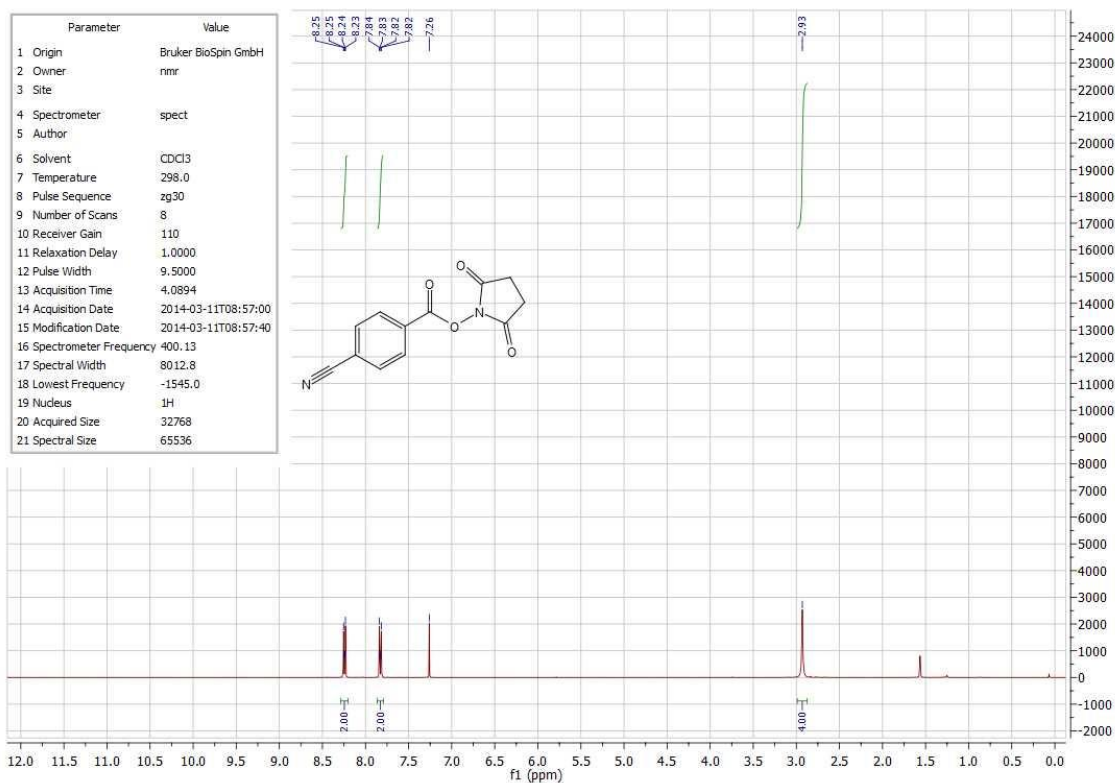


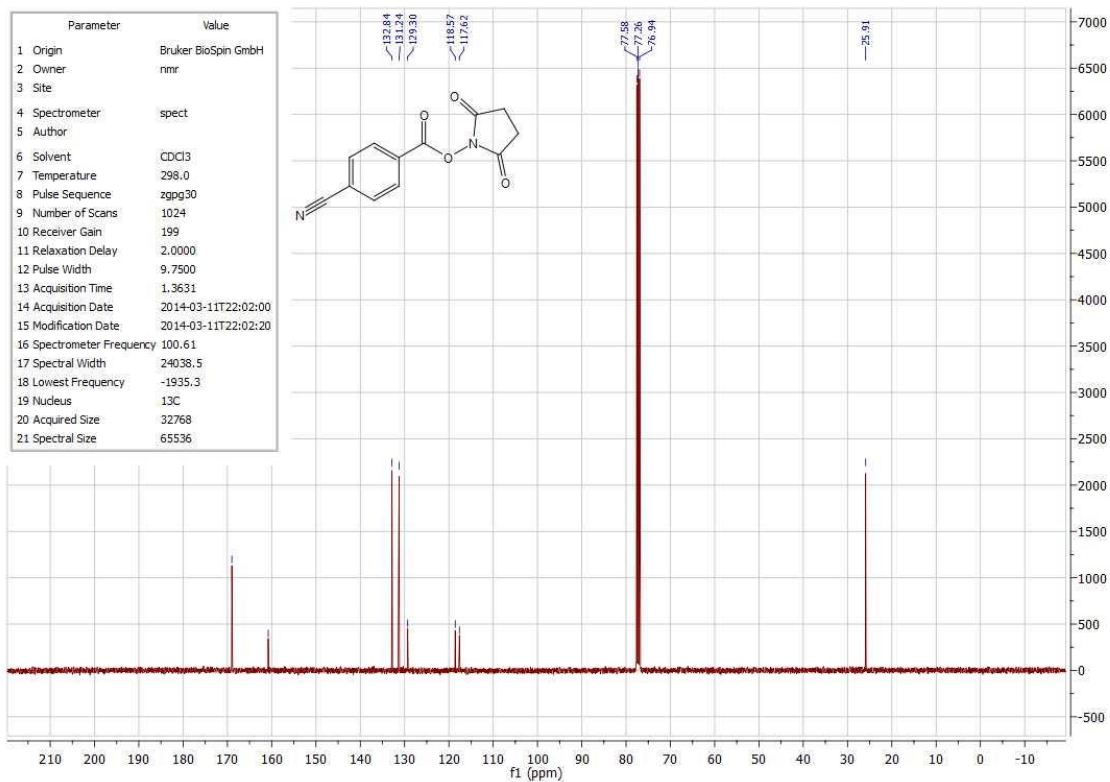
### Composto 68: 4-Butilbenzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila



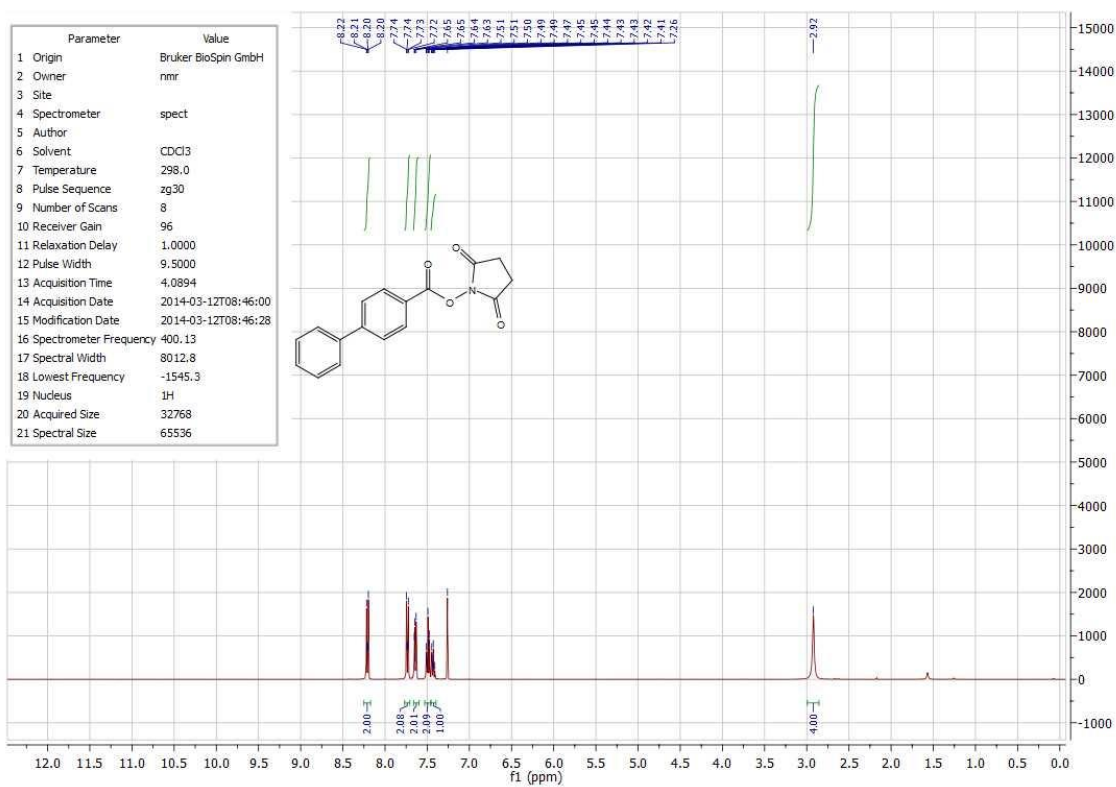


### Composto 69: 4-Cianobenzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila

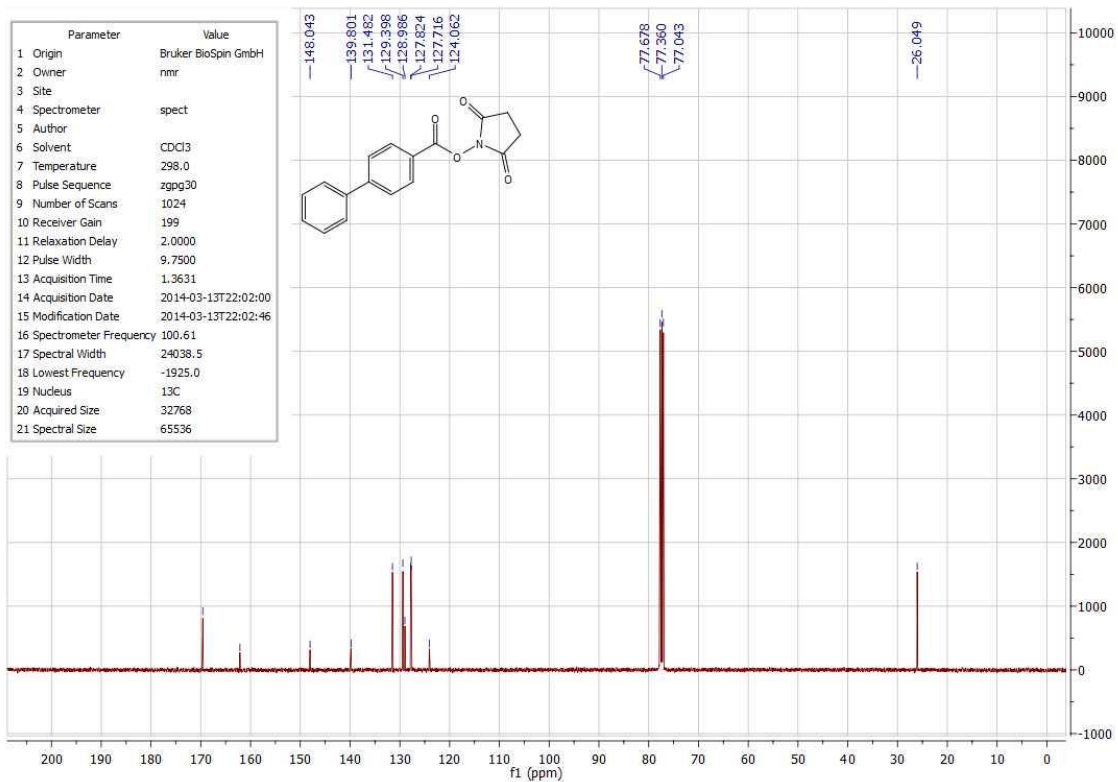




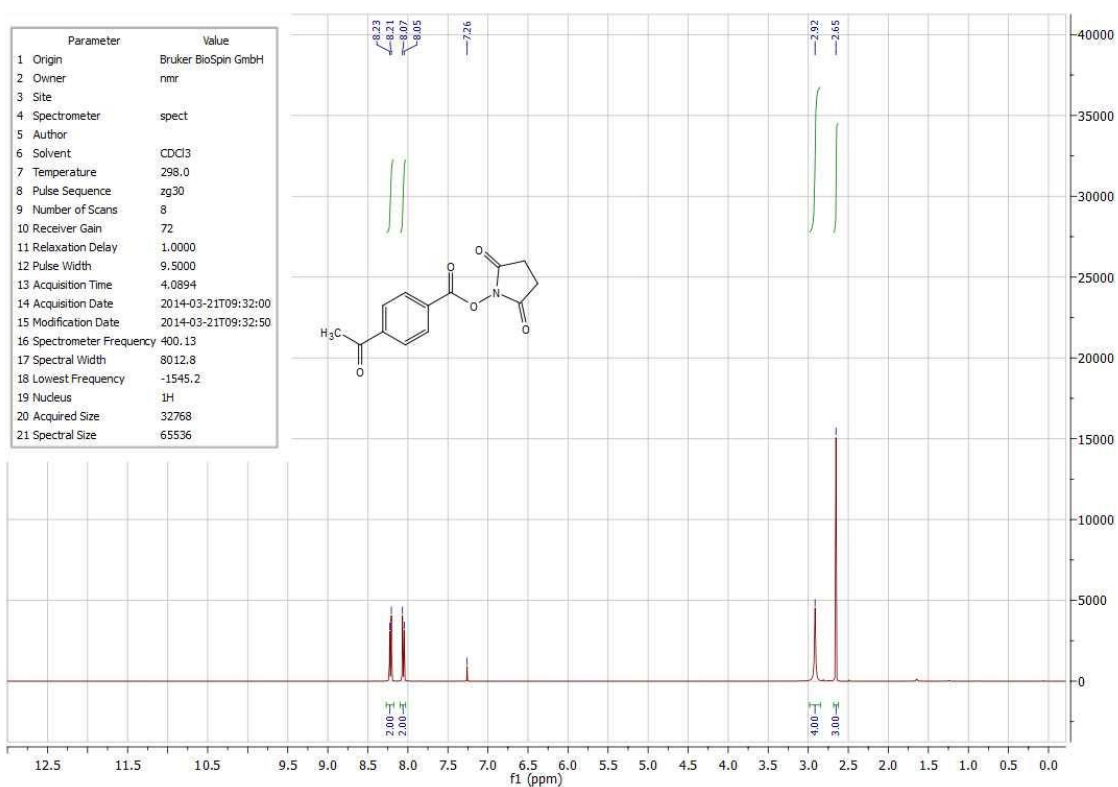
### Composto 70: Bifenil-4-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila

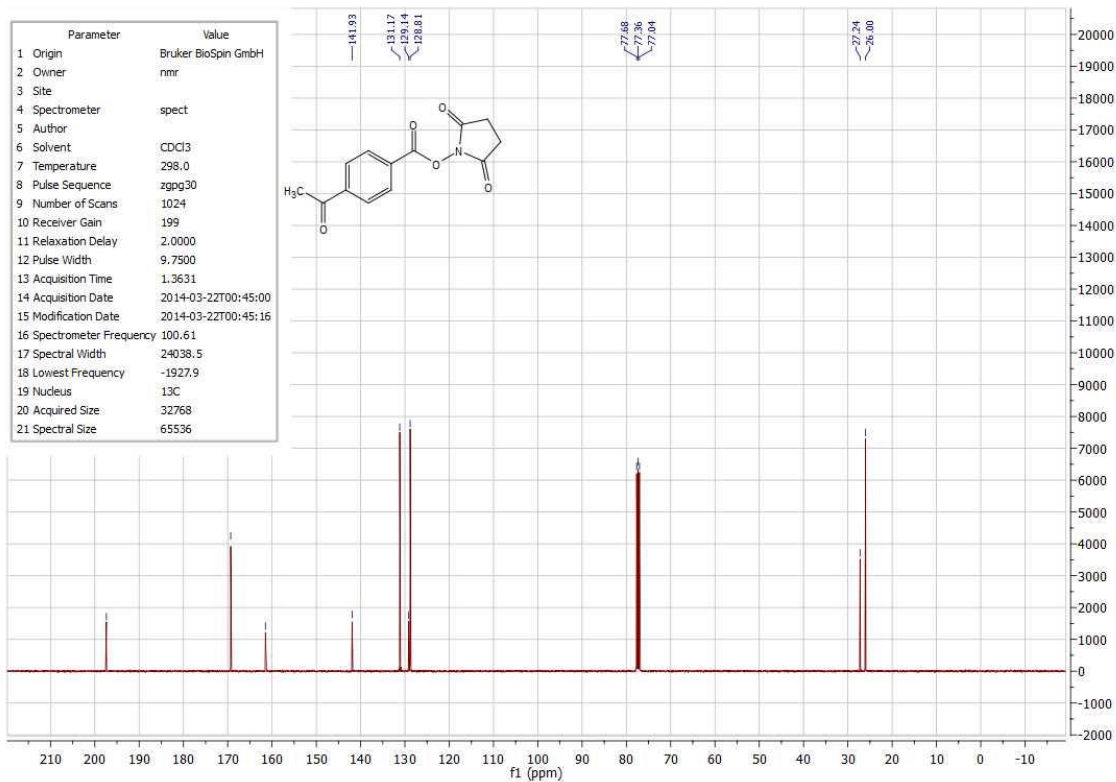




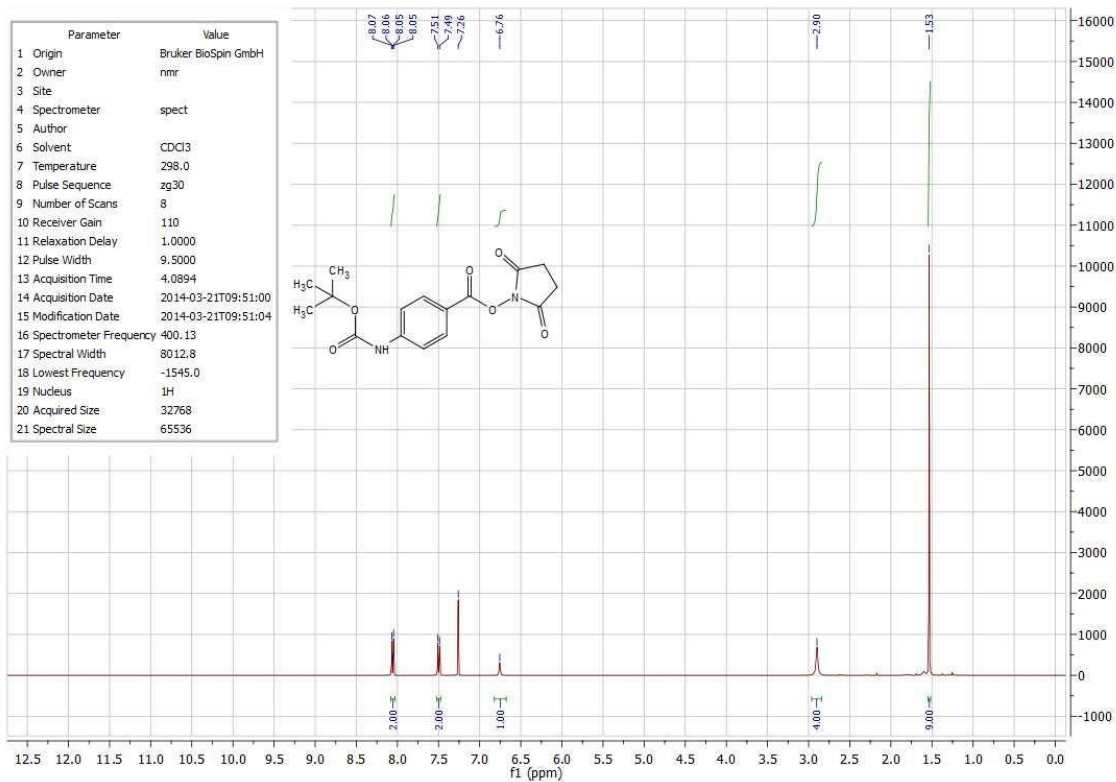


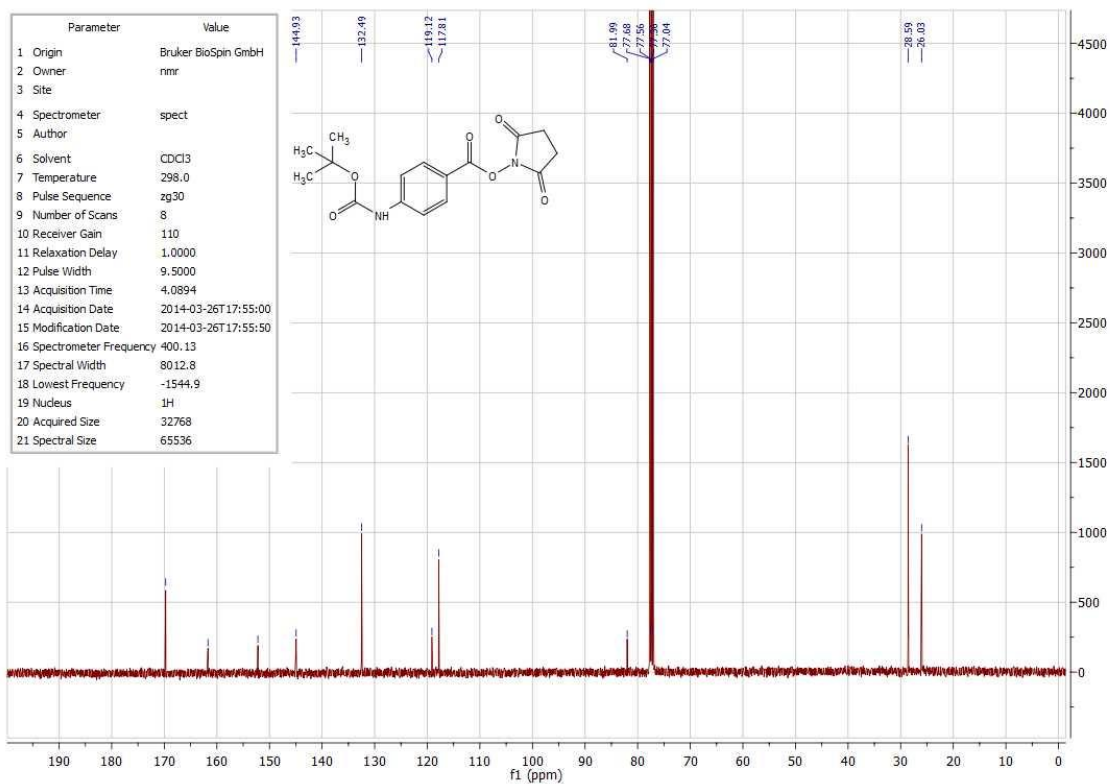
### Composto 71: 4-Acetilbenzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila



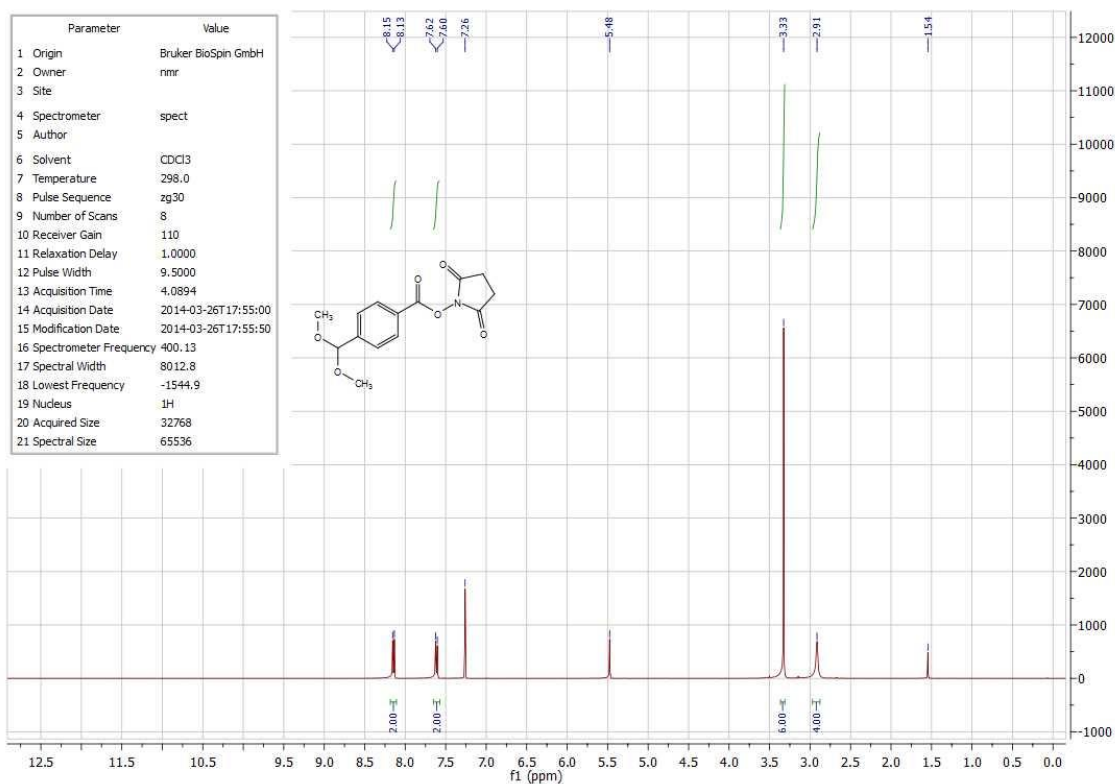


### Composto 72: 4-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila

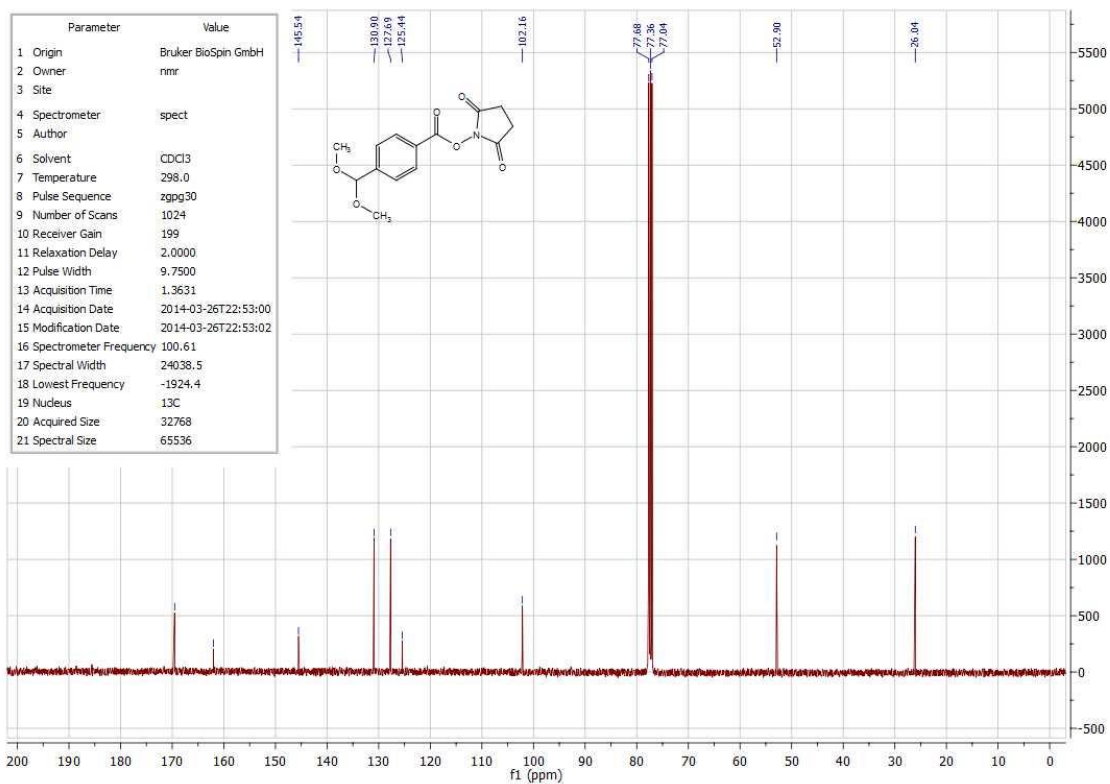




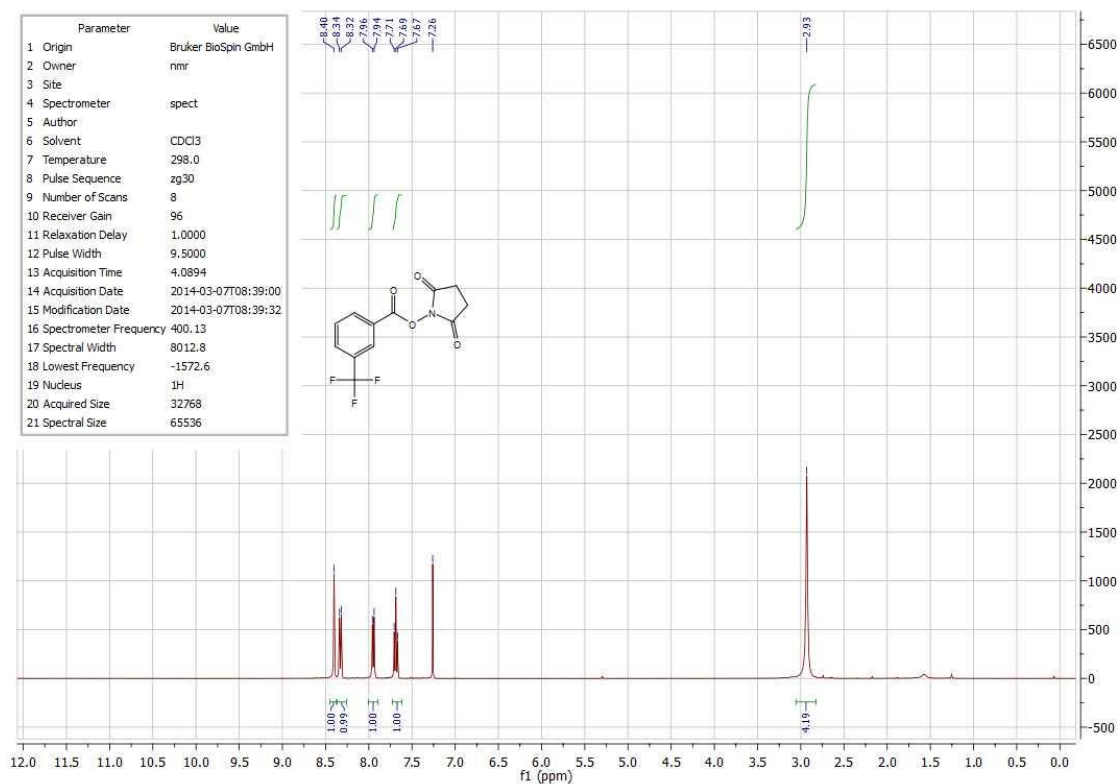
### Composto 73: 4-(dimetoximetil)benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila

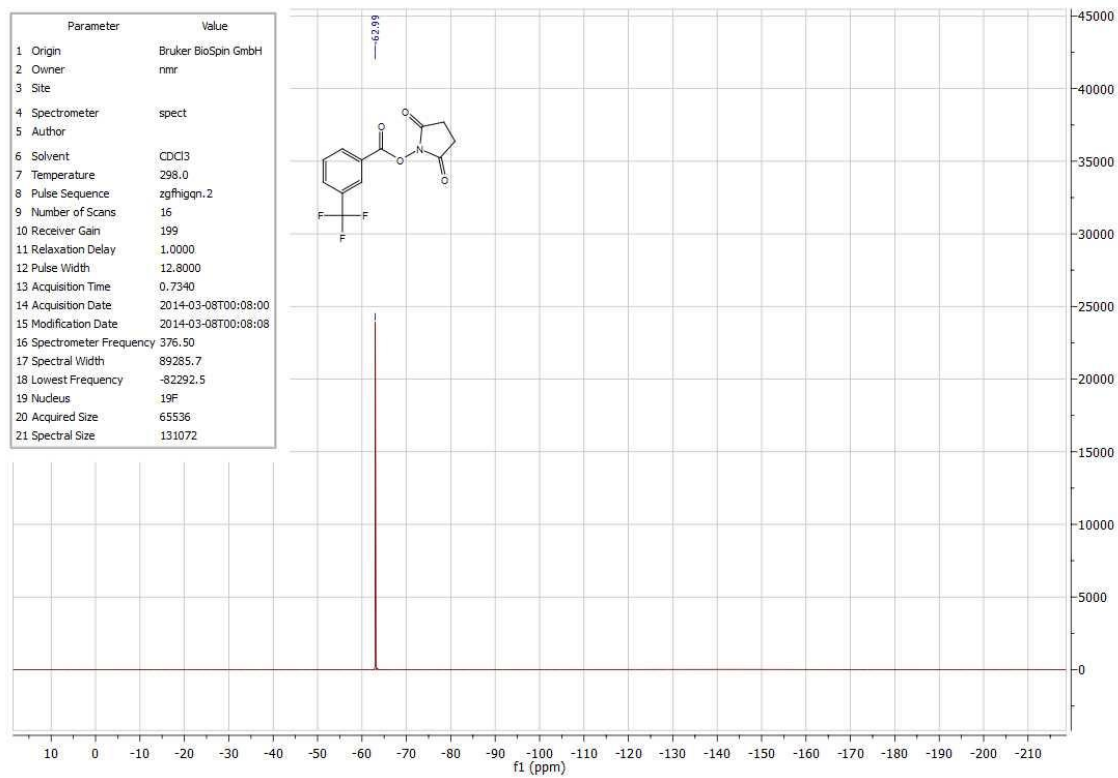
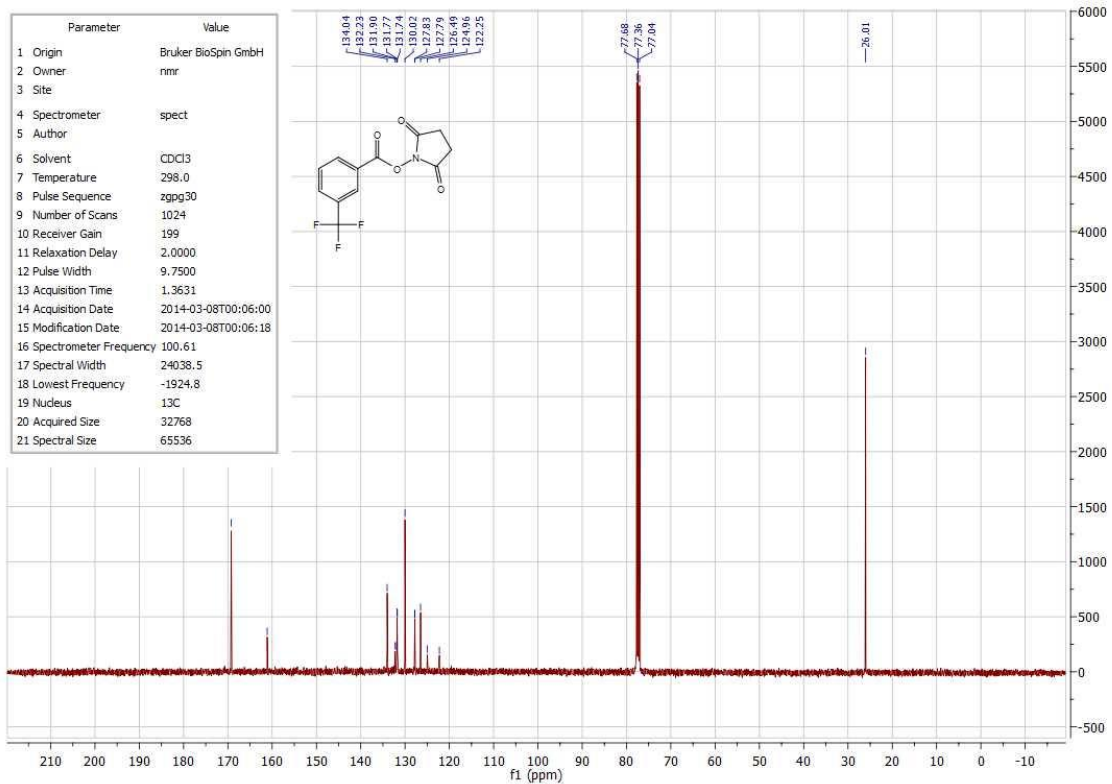




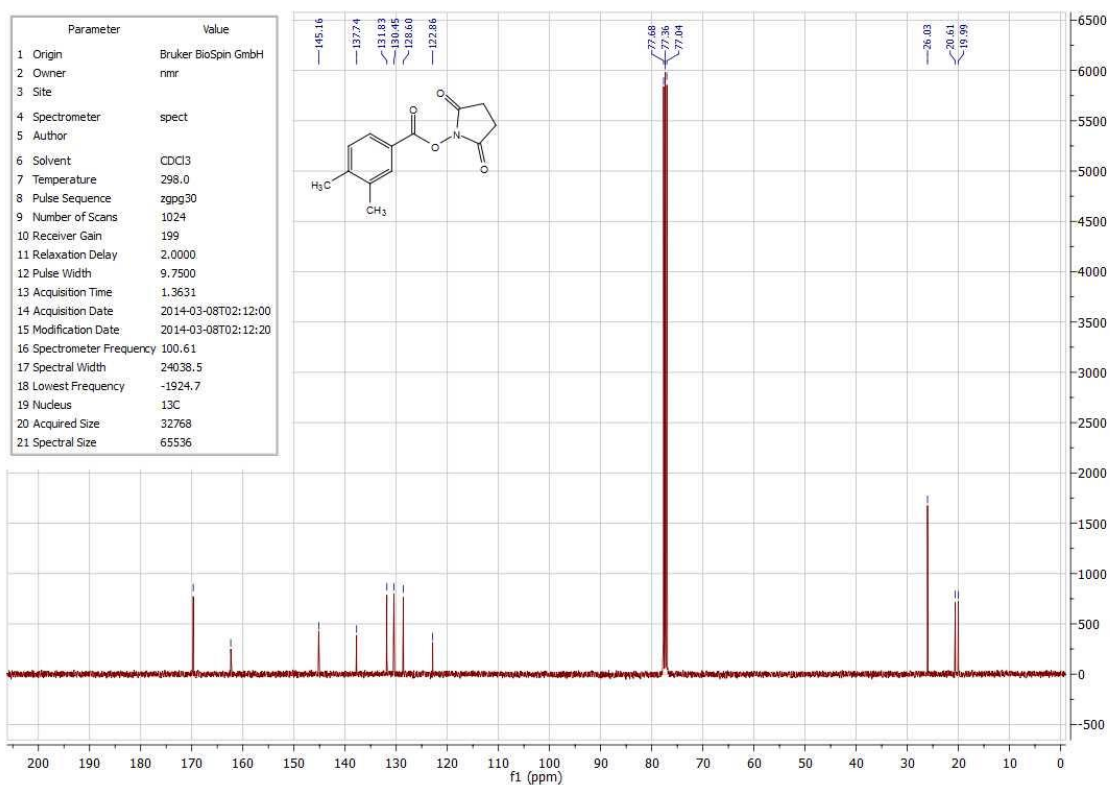
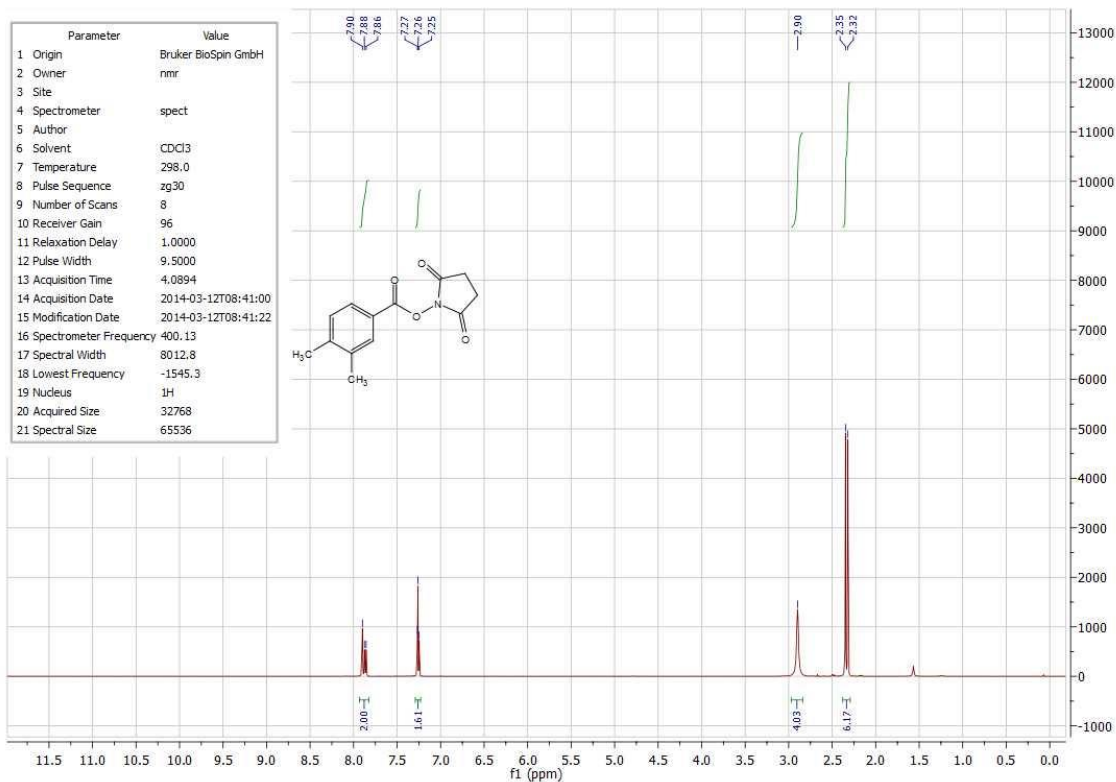


### Composto 74: 3-(trifluorometil)benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila

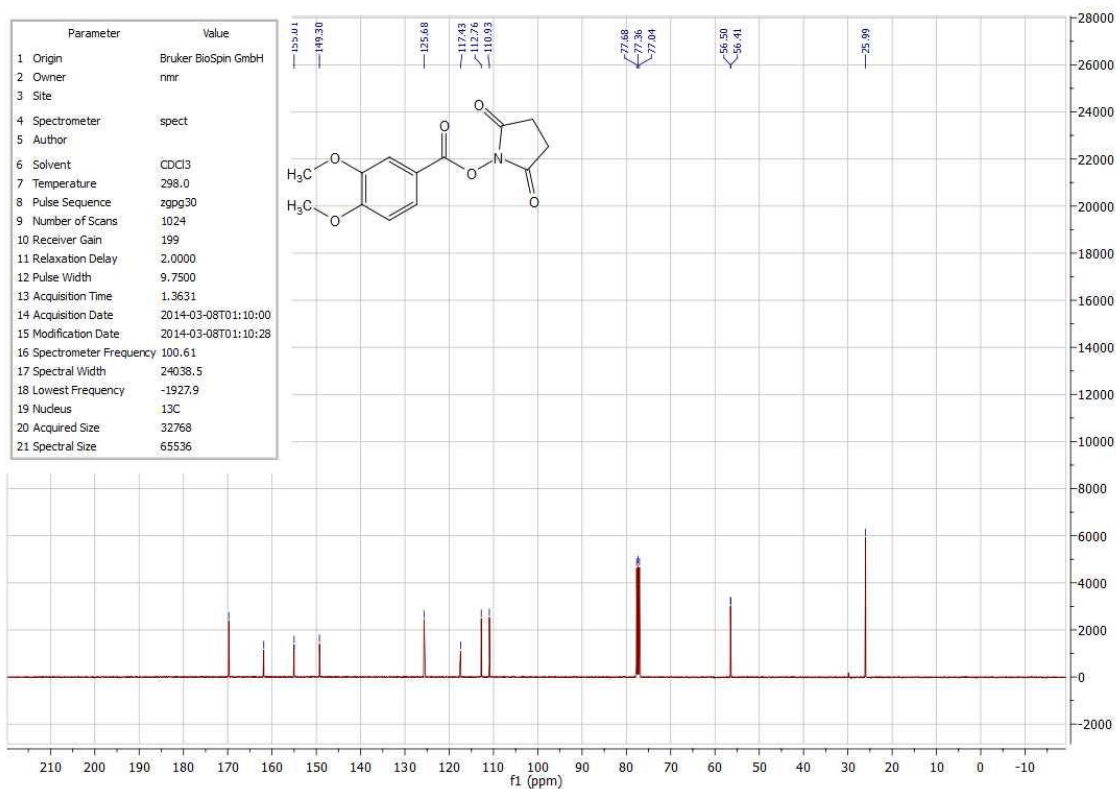
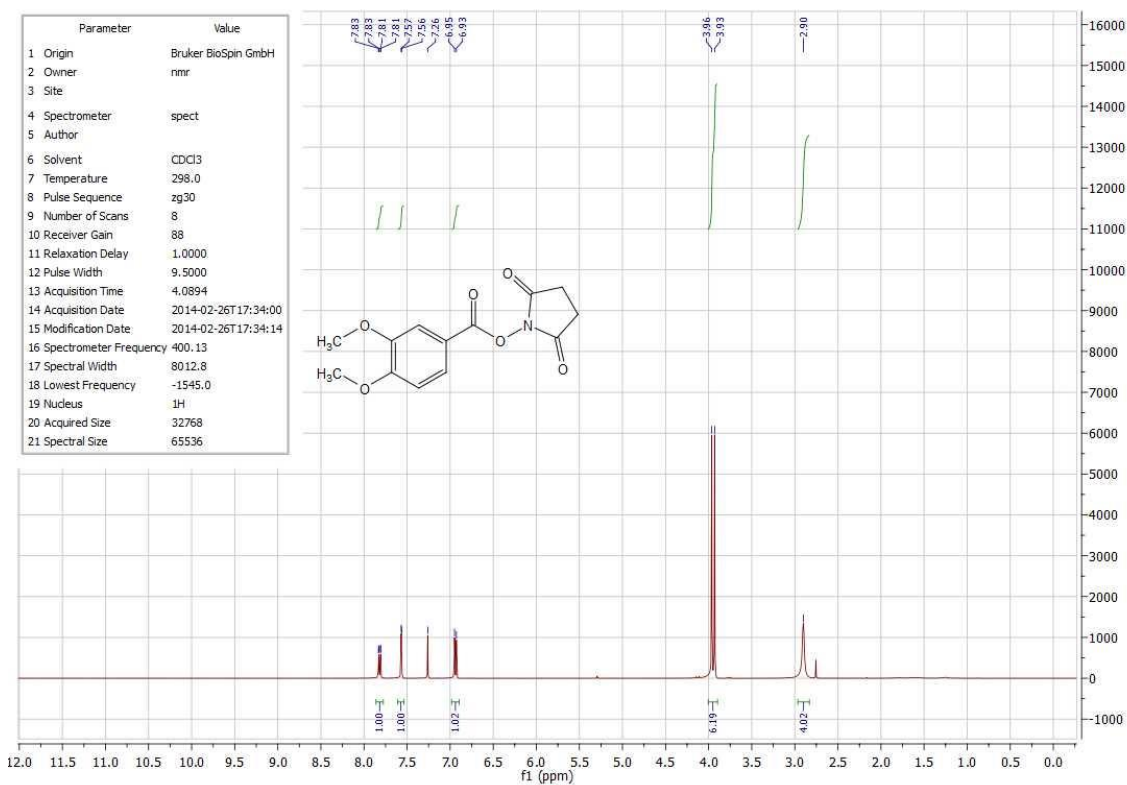




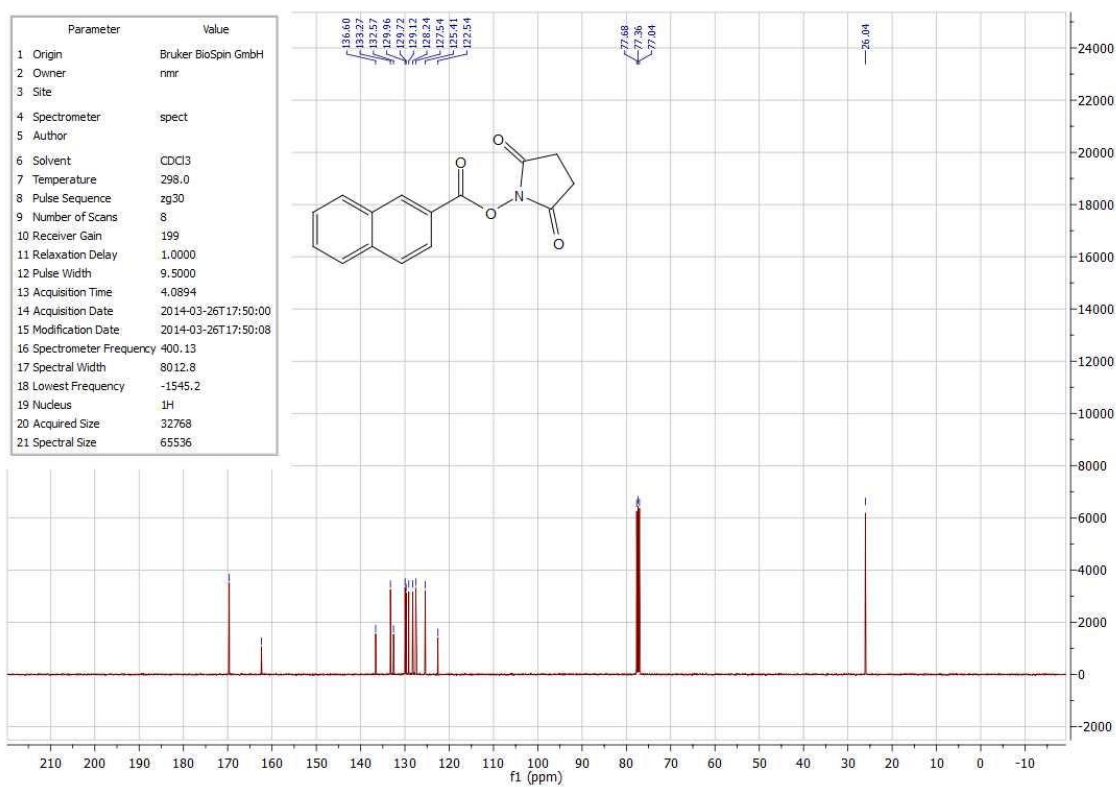
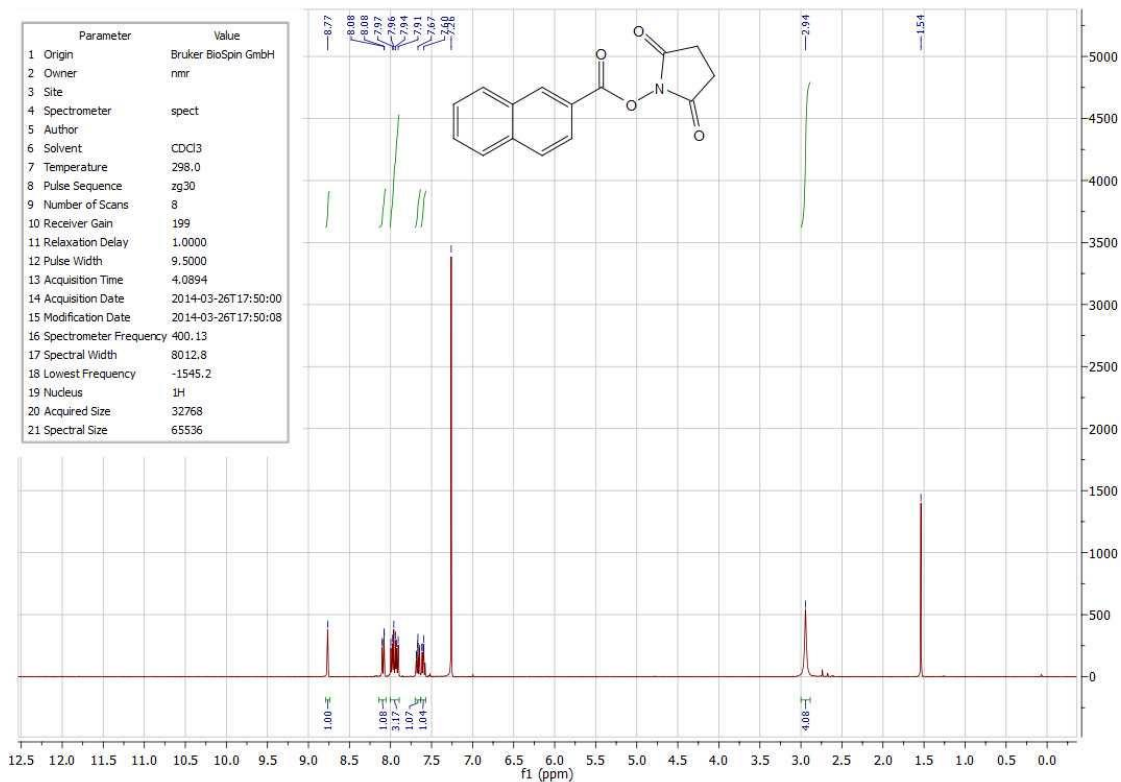
### Composto 75: 3,4-(dimetil)benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila



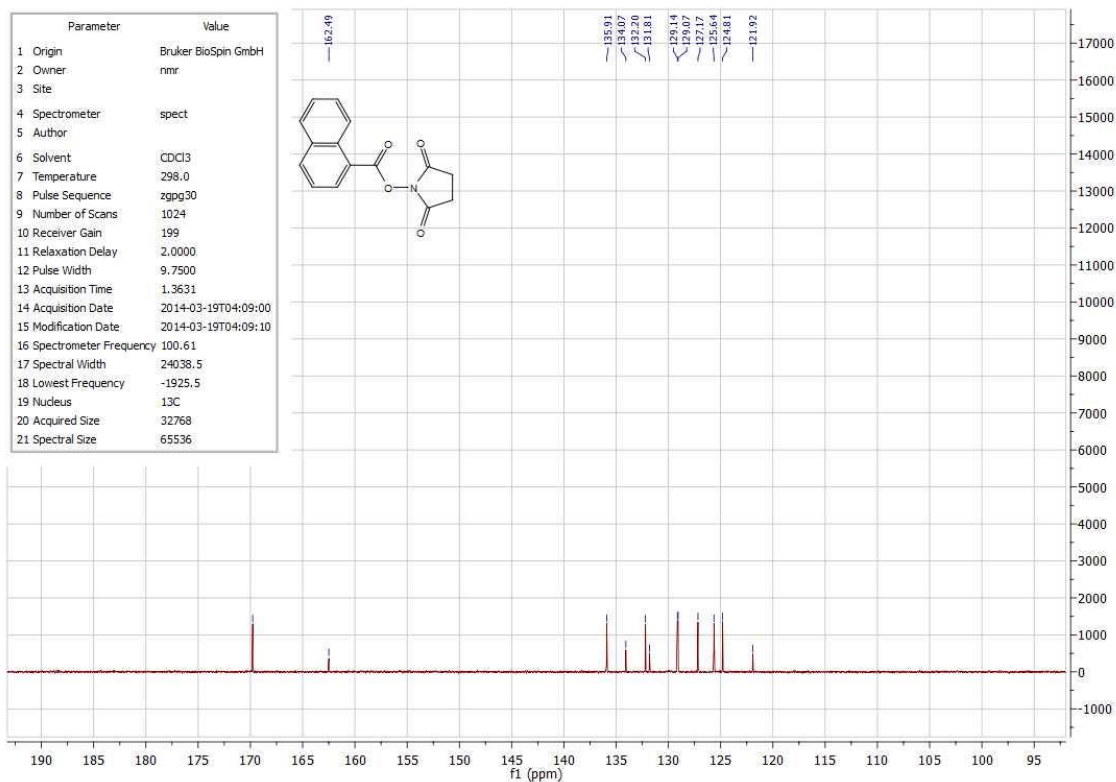
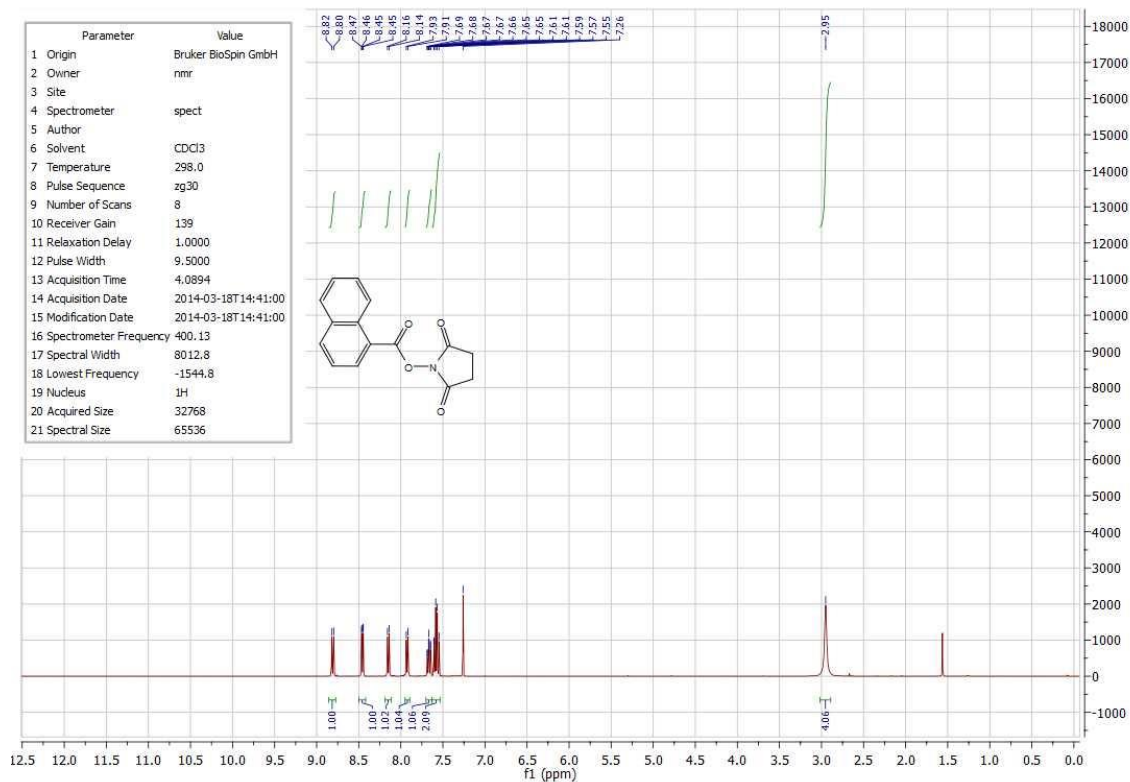
### Composto 76: 3,4-(dimetoxi)benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila



### Composto 77: 2-naftoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila

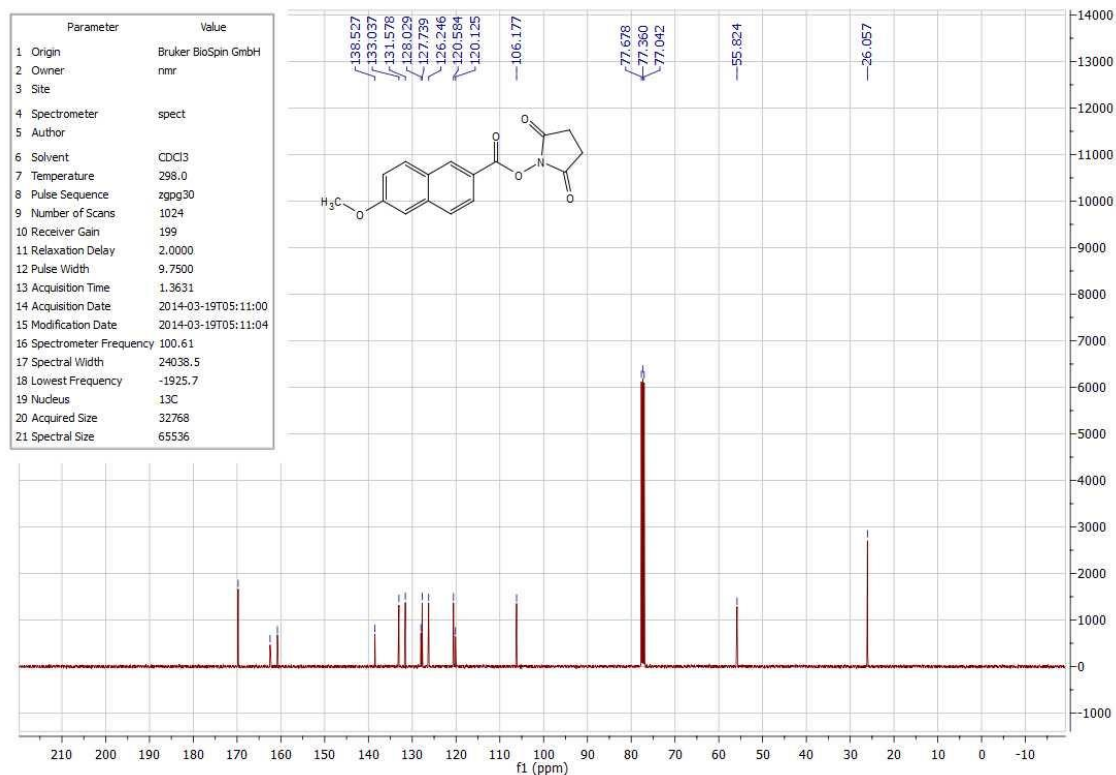
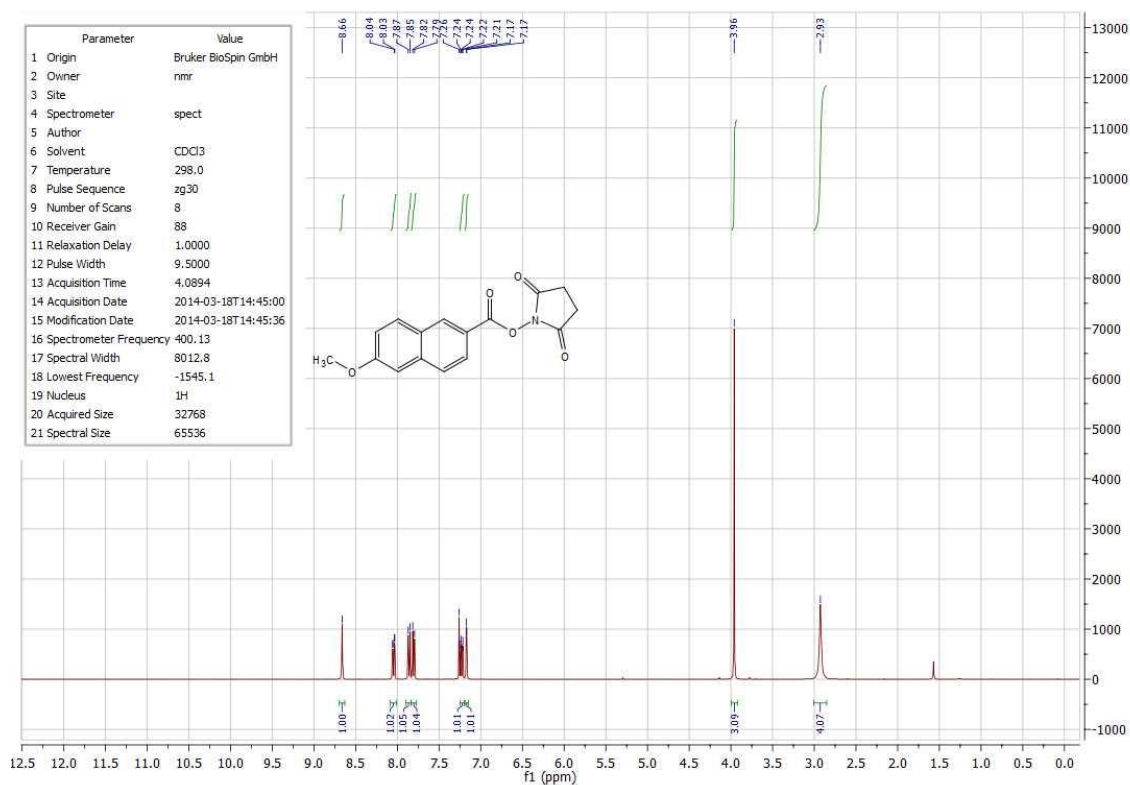


### Composto 78: 1-naftoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila

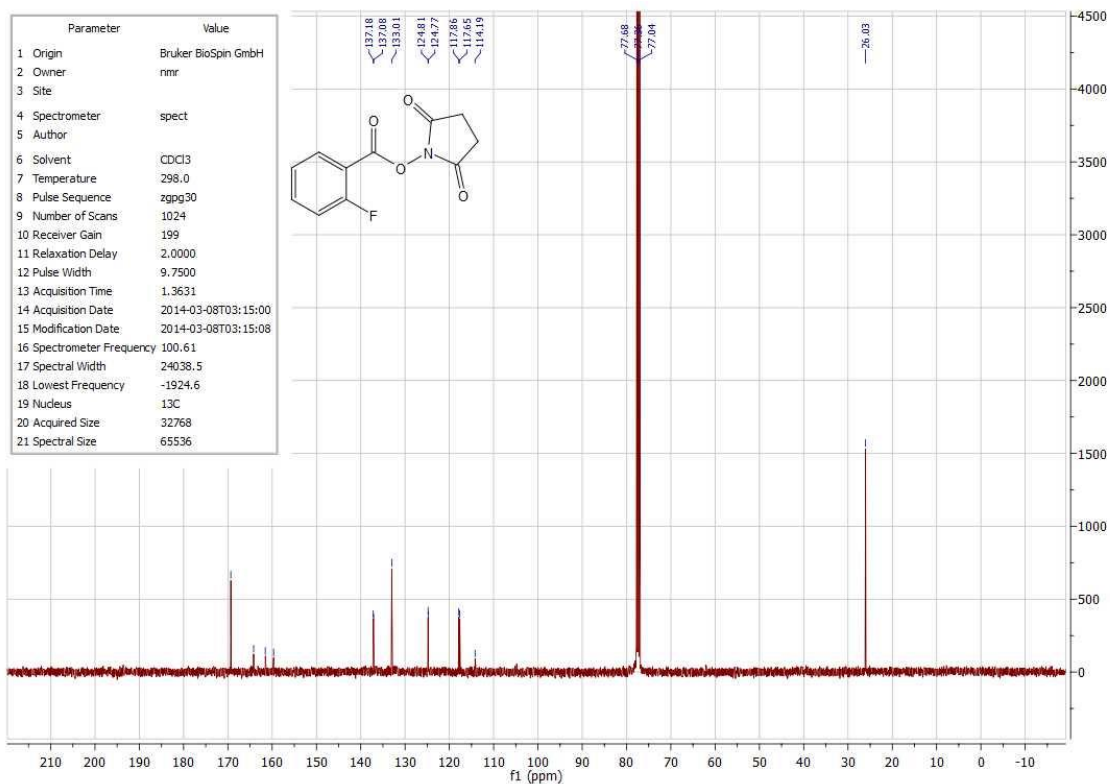
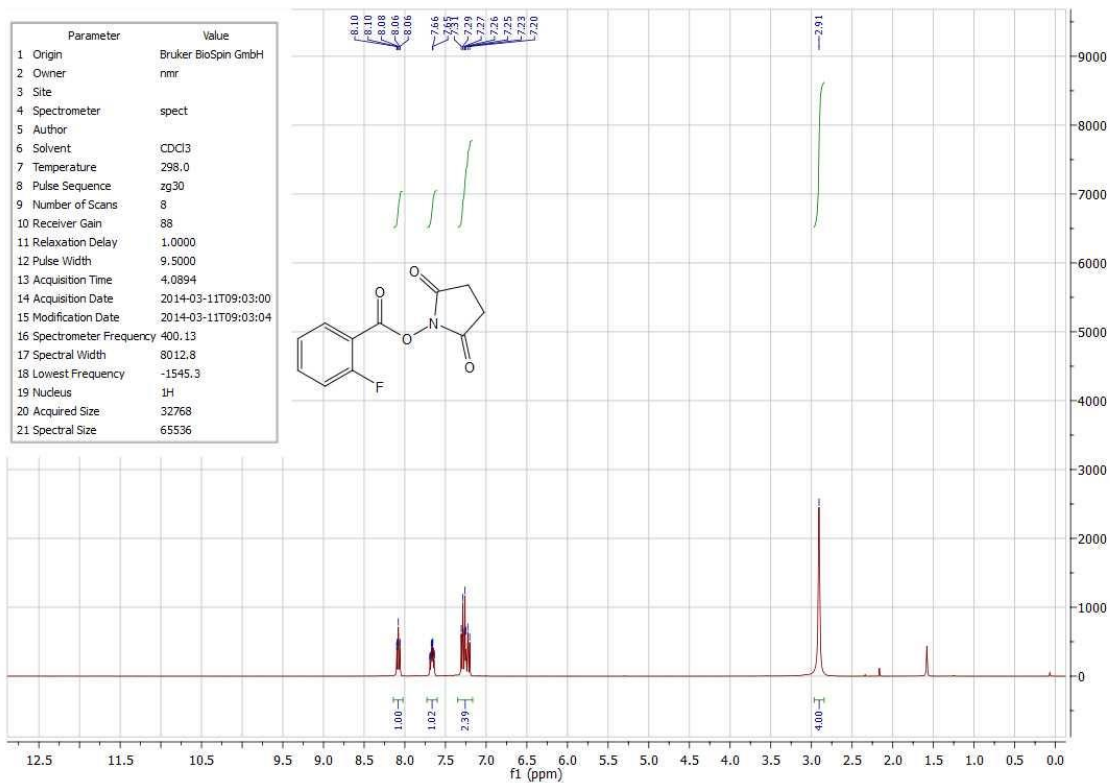




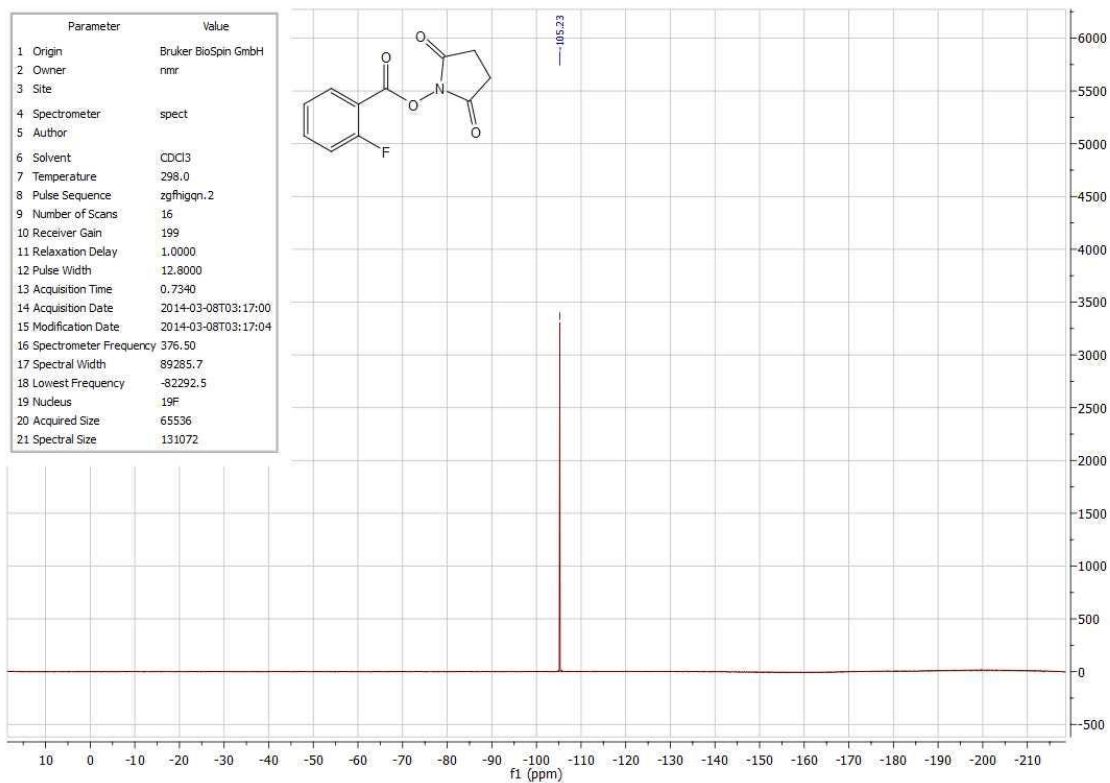
### Composto 79: 6-metoxi-2-naftoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila



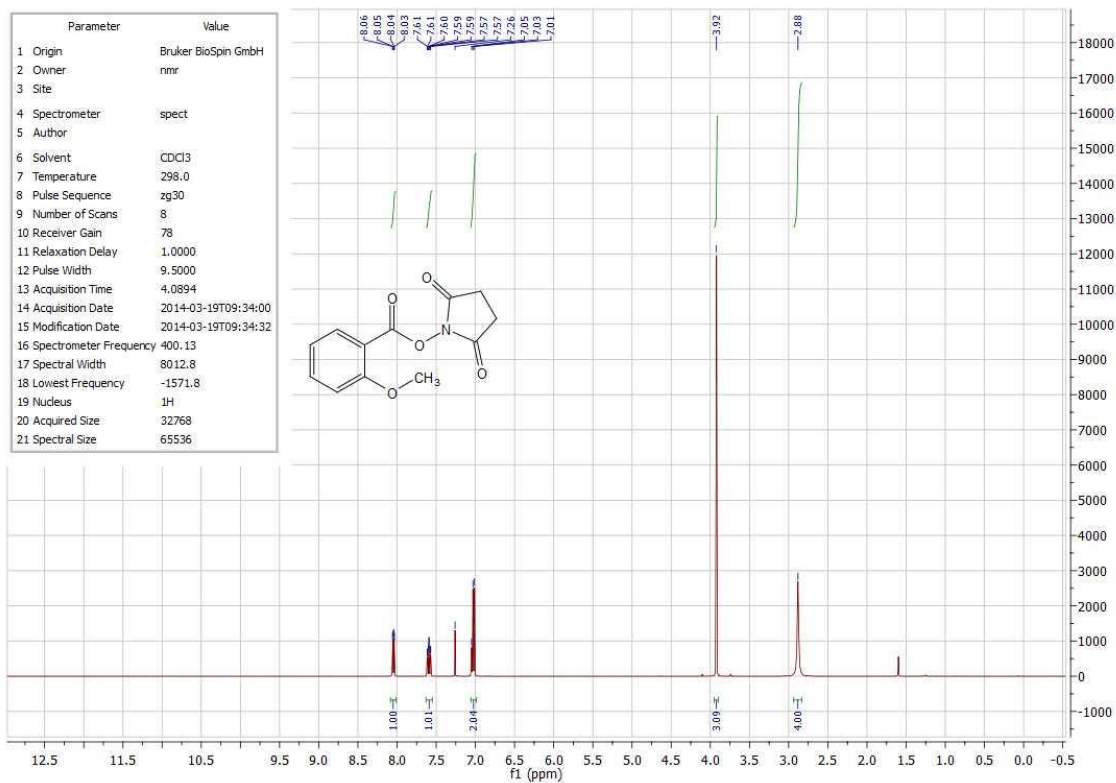
### Composto 80: 2-fluorbenzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila

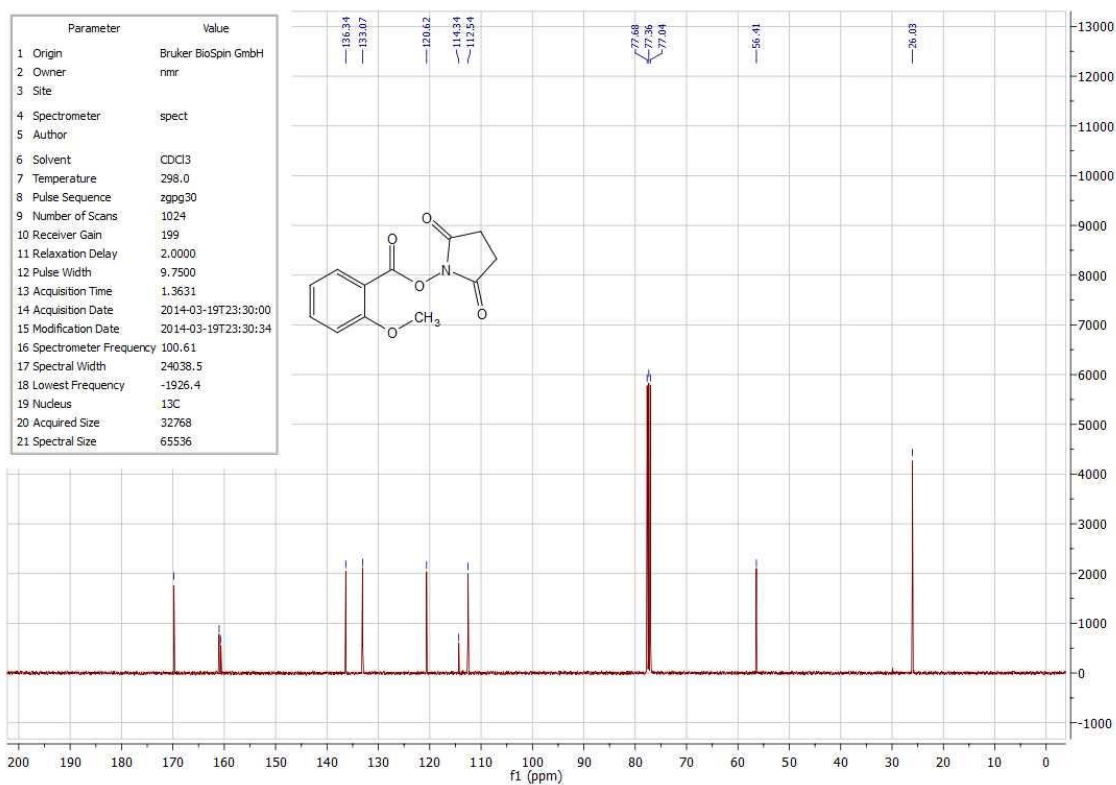




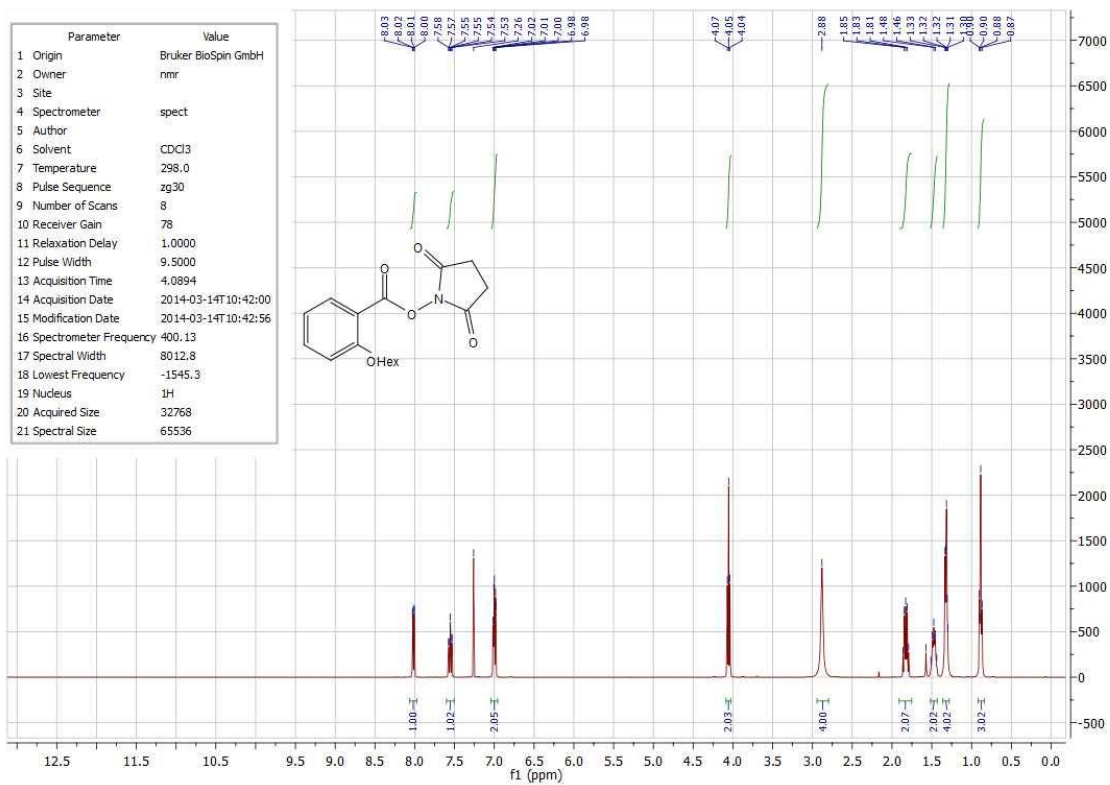


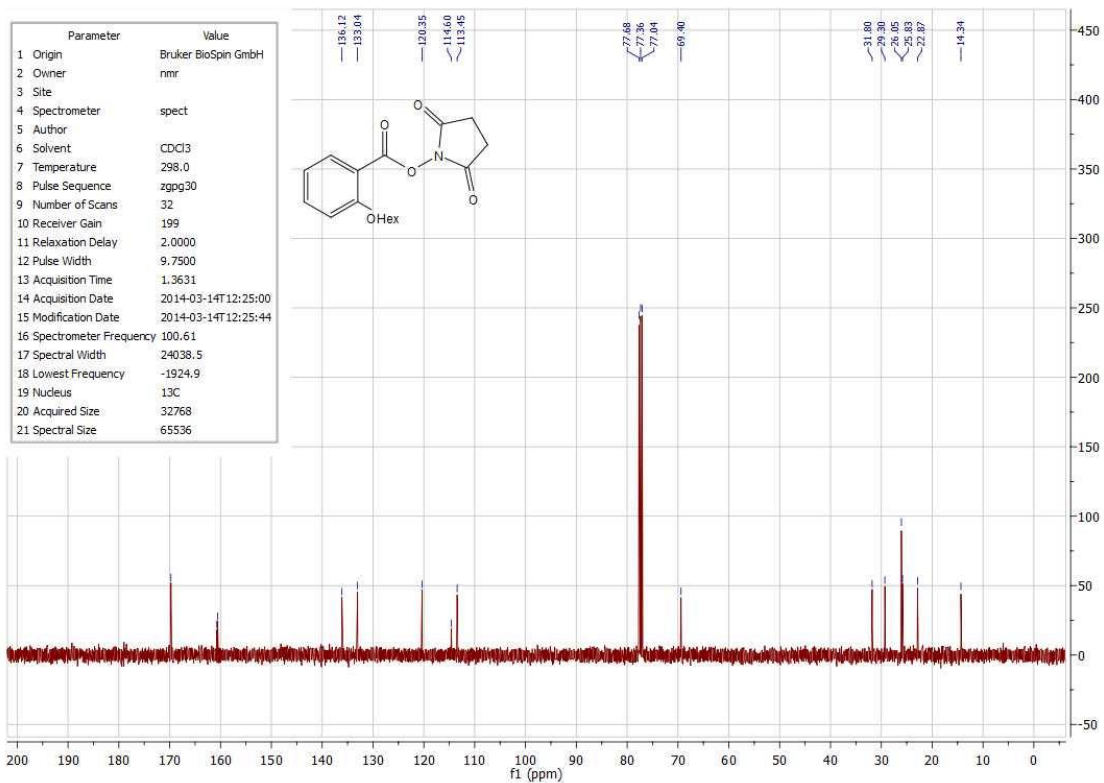
### Composto 81: 2-metoxibenzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila



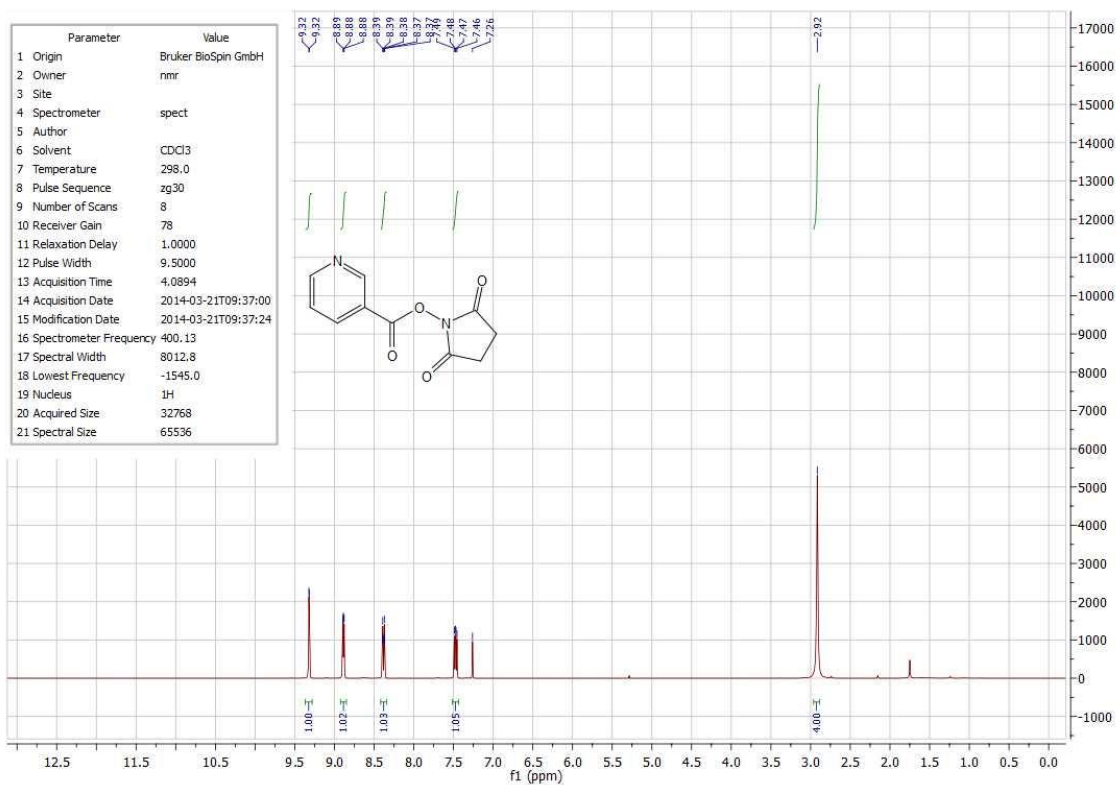


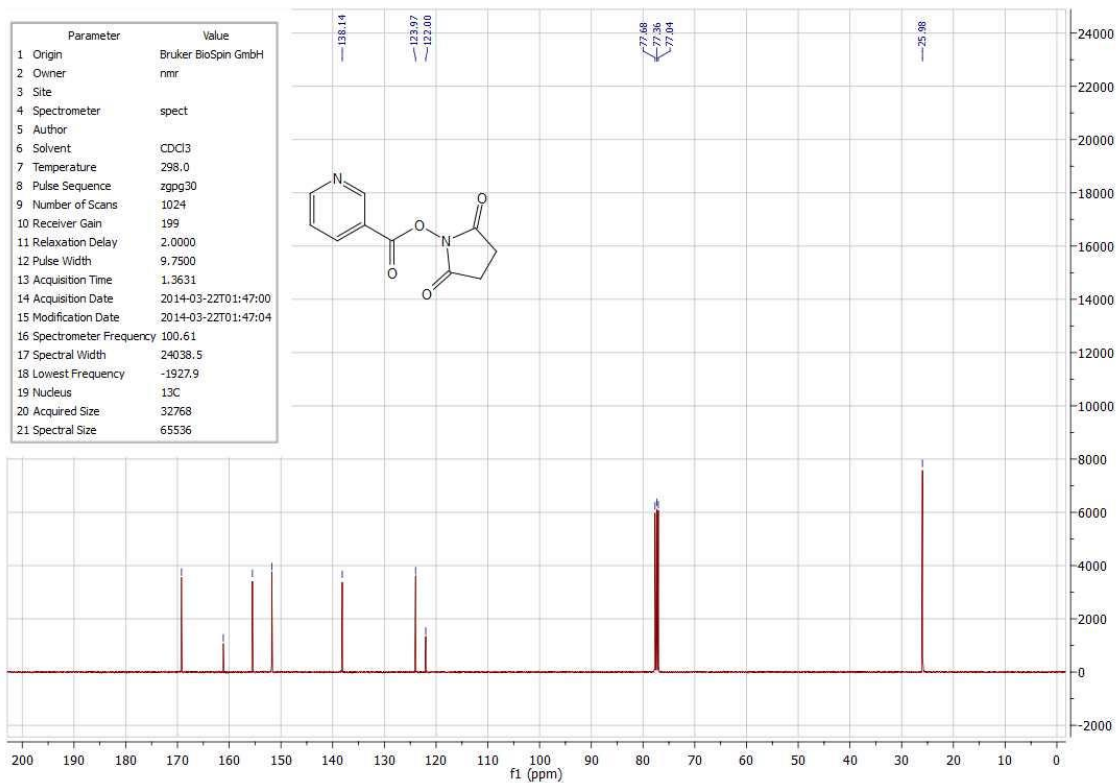
### Composto 82: 2-(hexiloxi)benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila



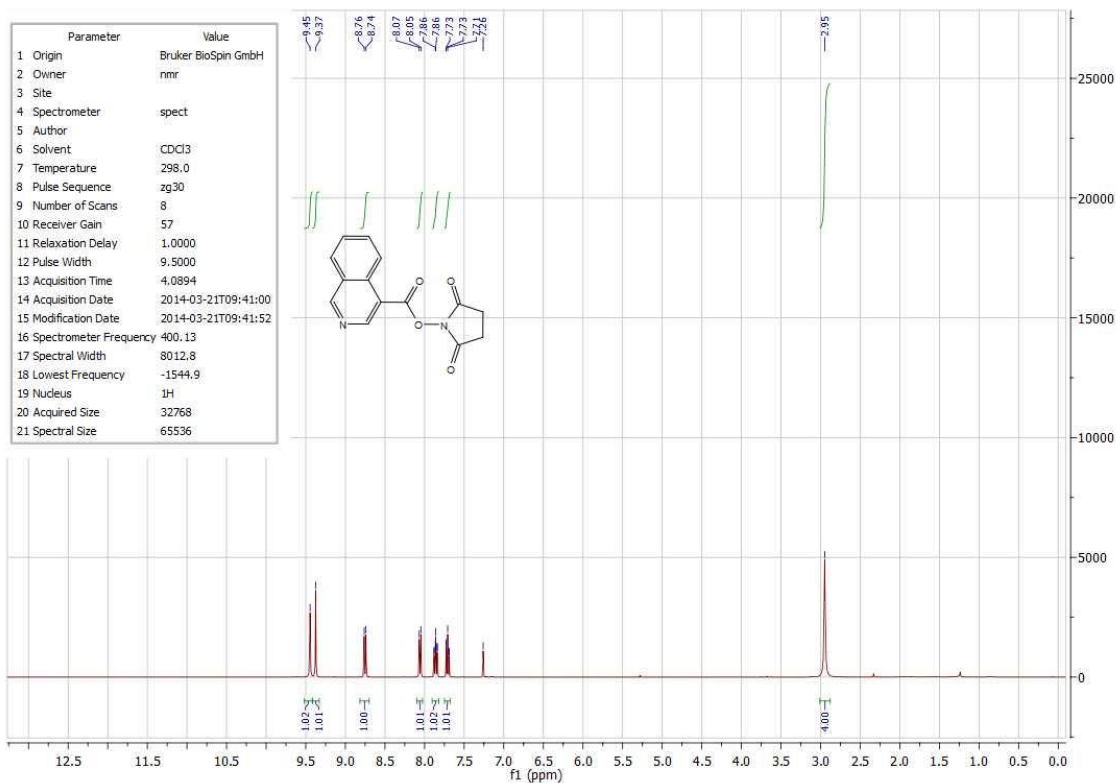


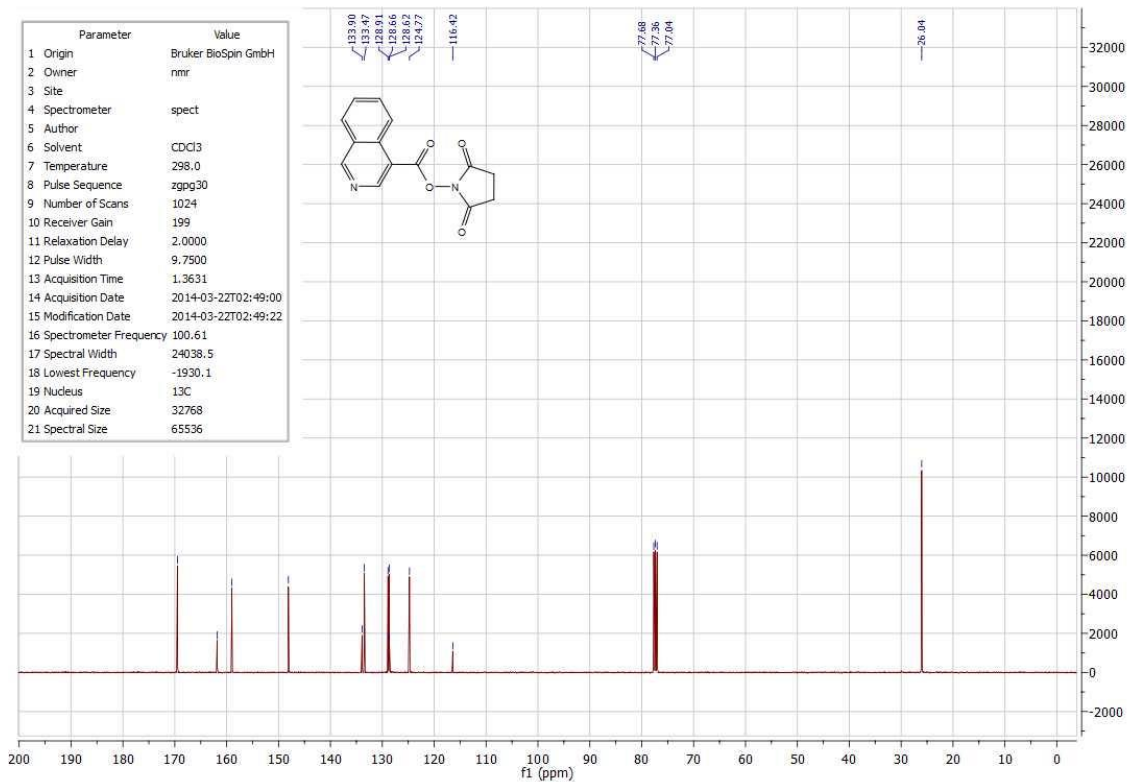
### Composto 83: Nicotinato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila



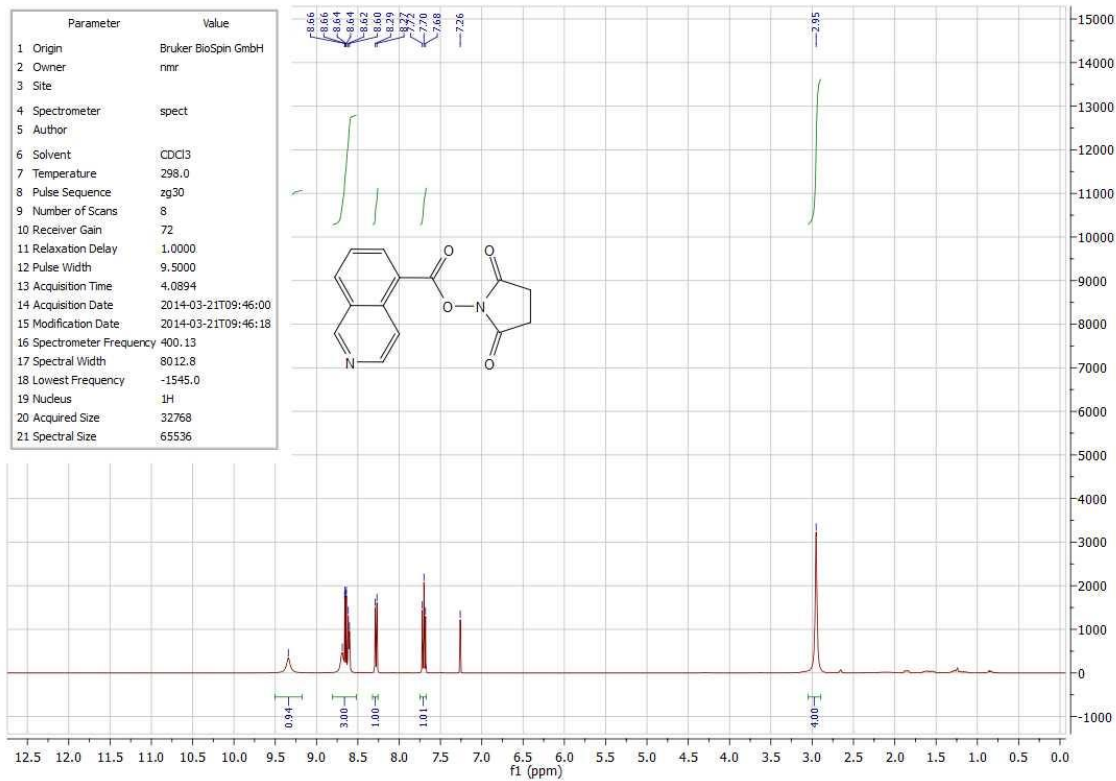


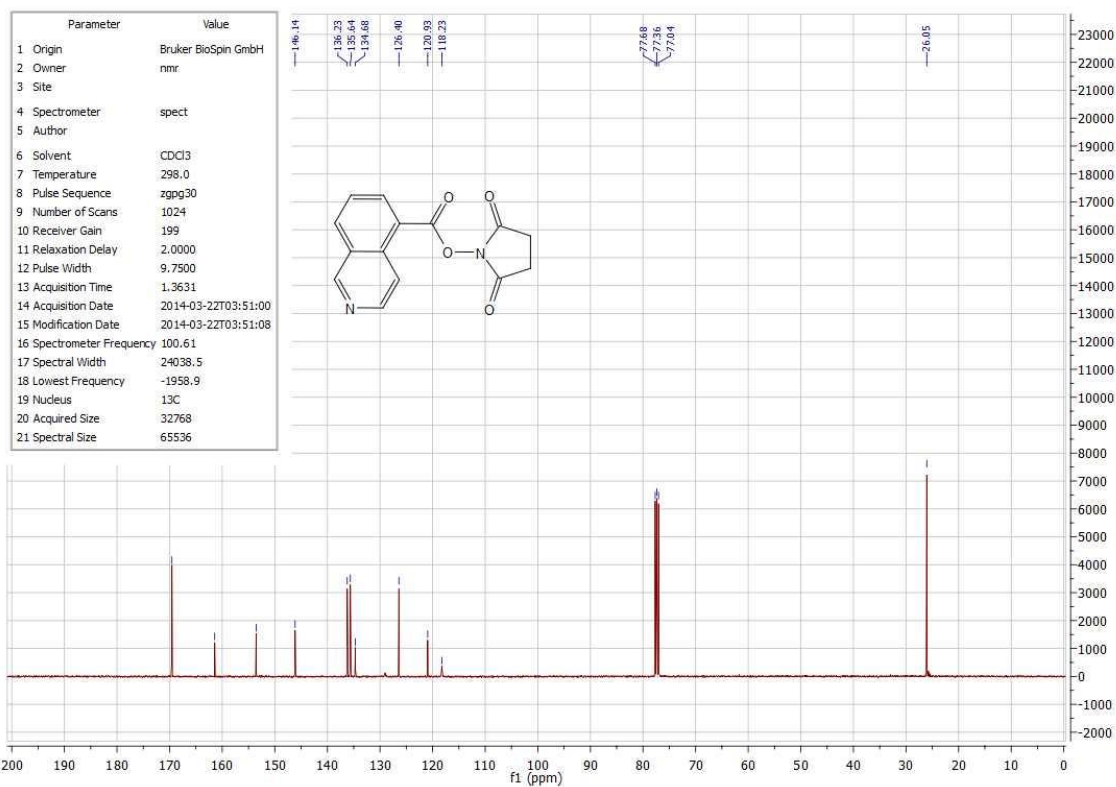
### Composto 84: Isoquinolina-4-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila



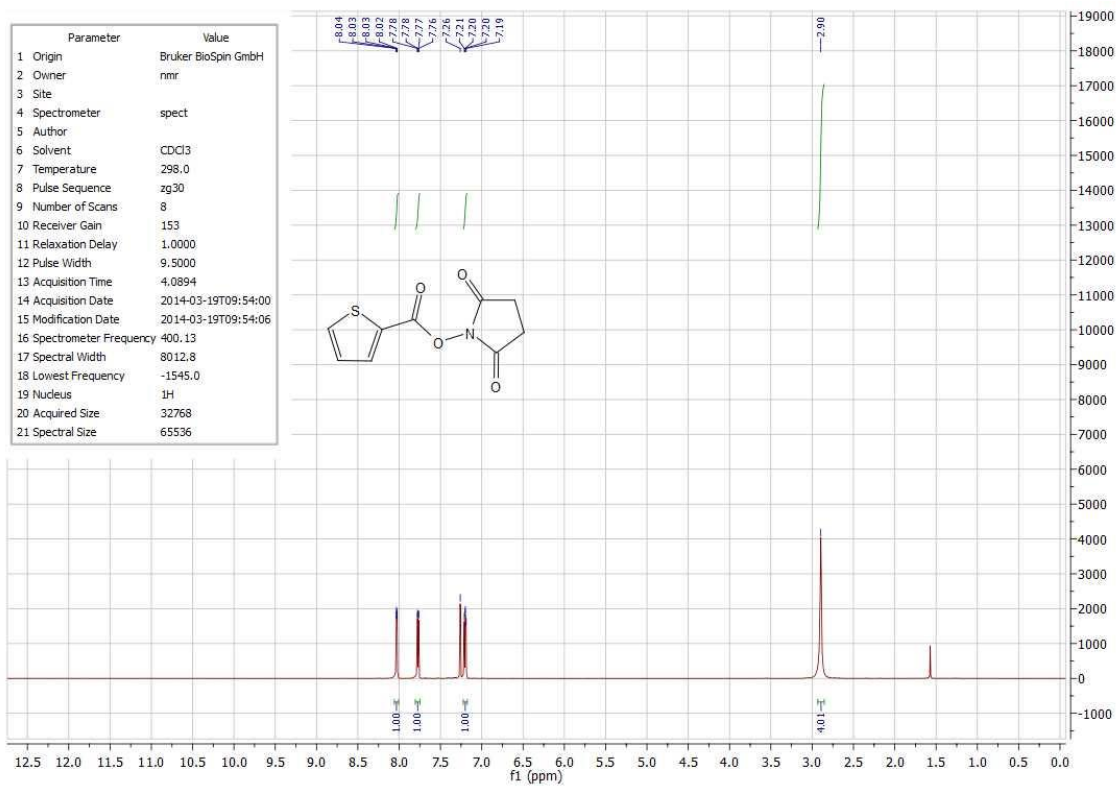


### Composto 85: Isoquinolina-5-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila

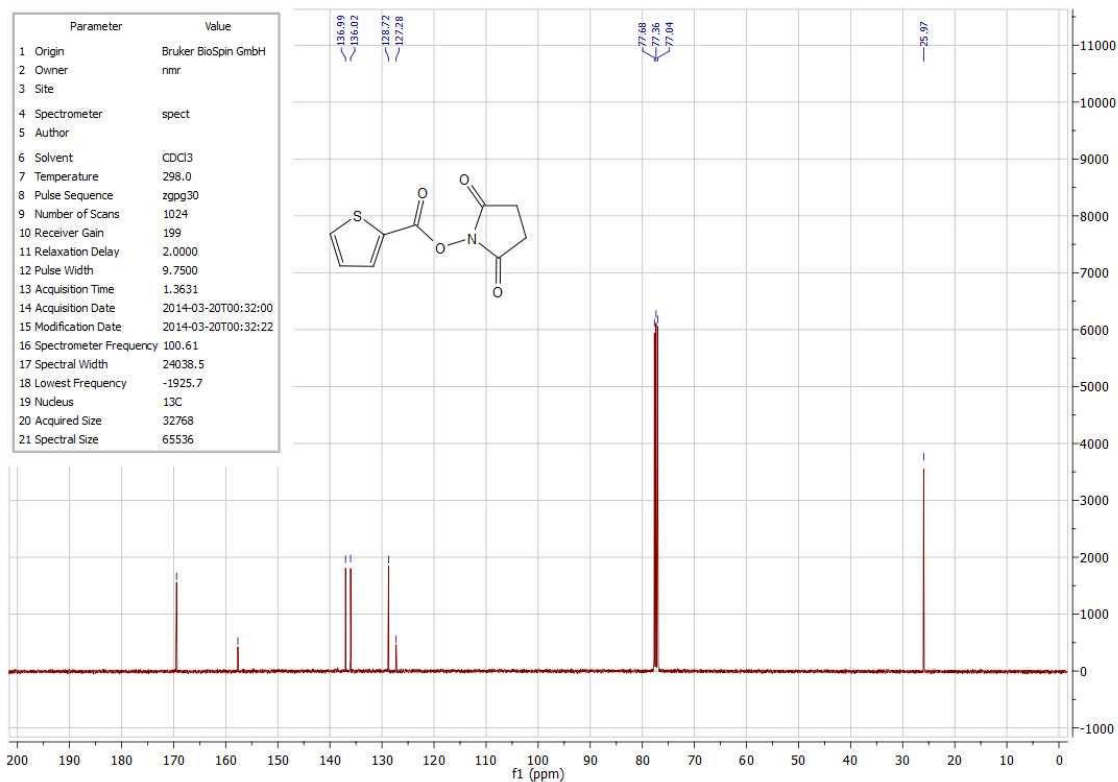




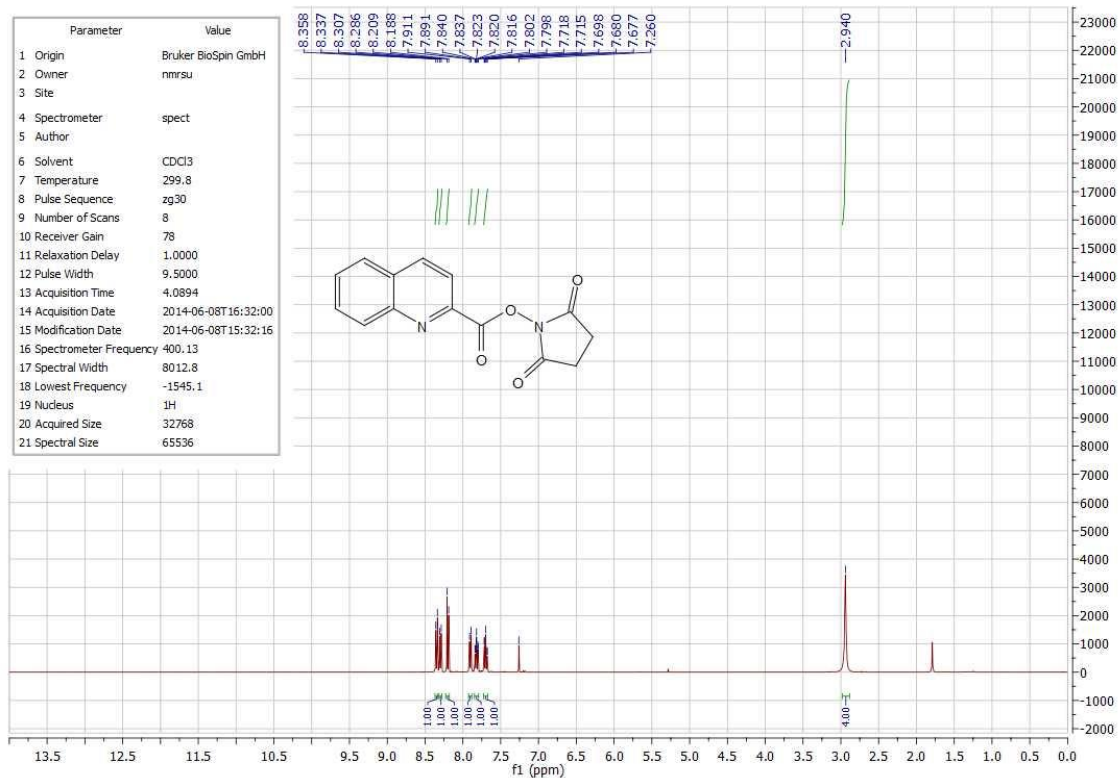
### Composto 86: Tiofeno-5-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila

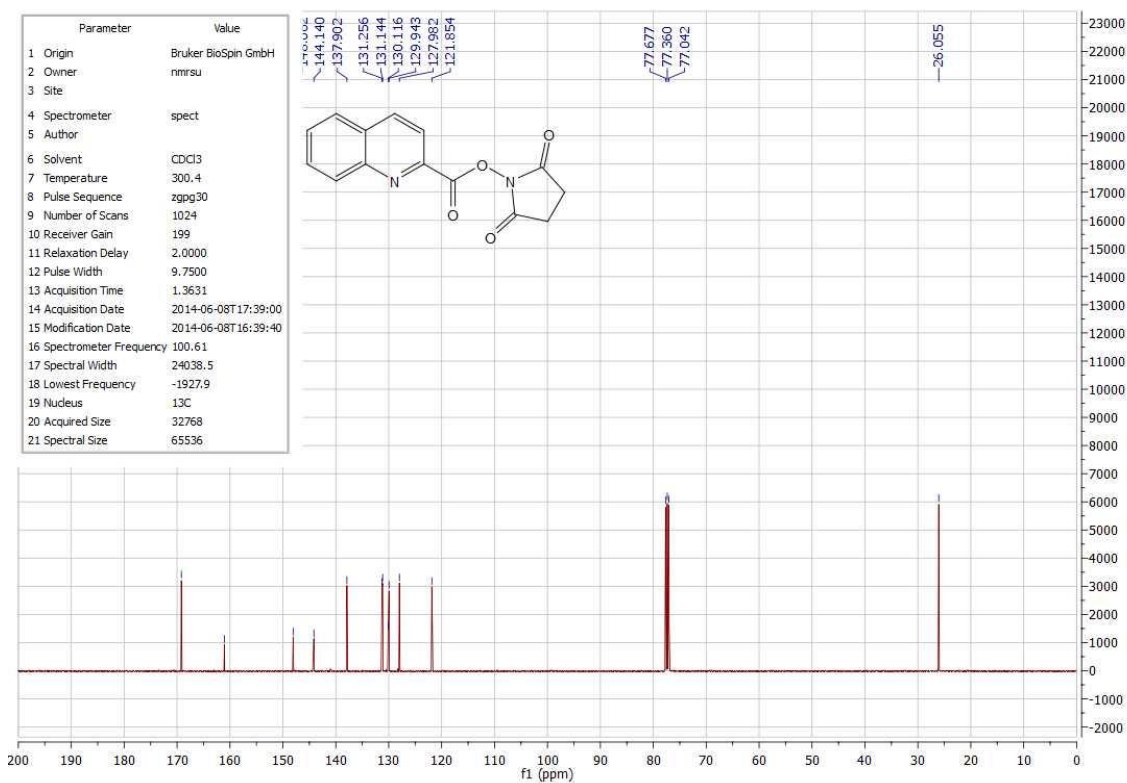




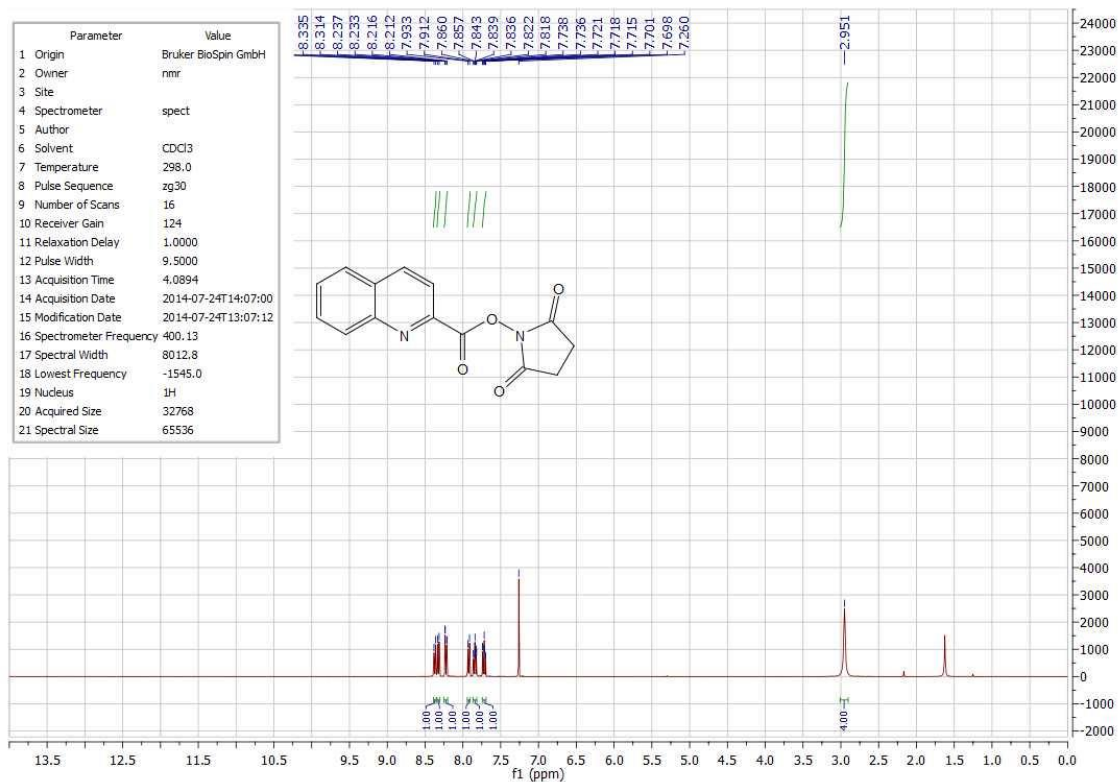


### Composto C<sup>12</sup>-103: Quinolina-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila

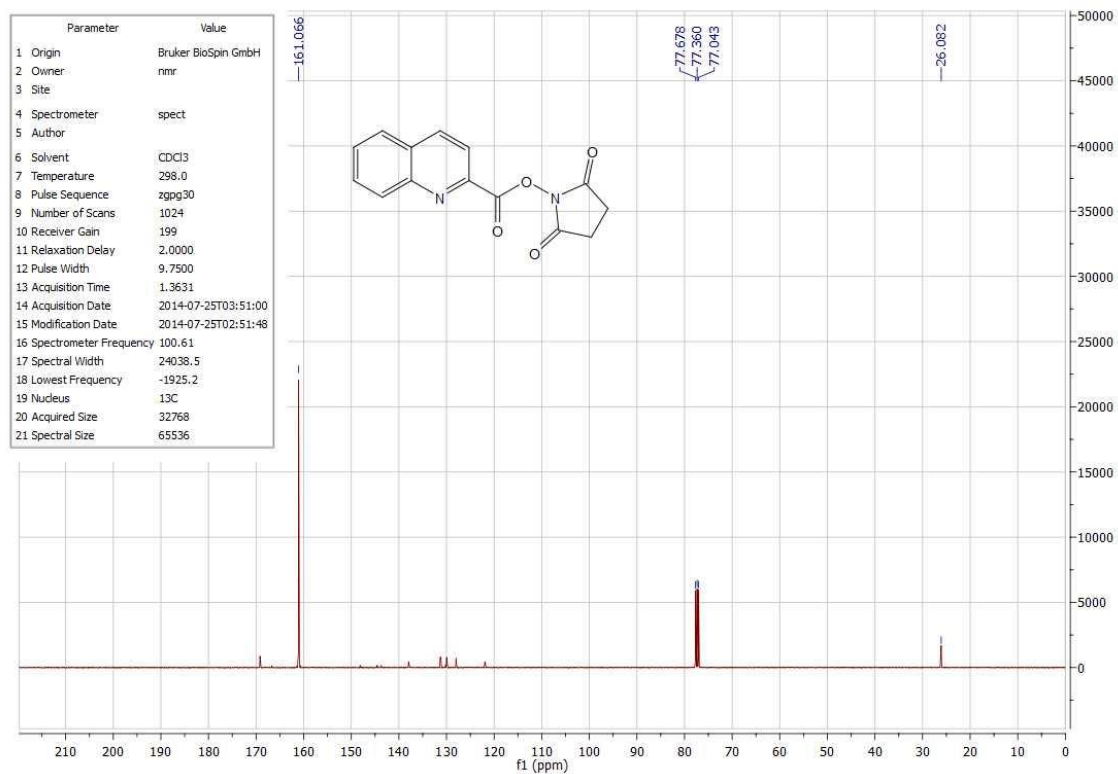




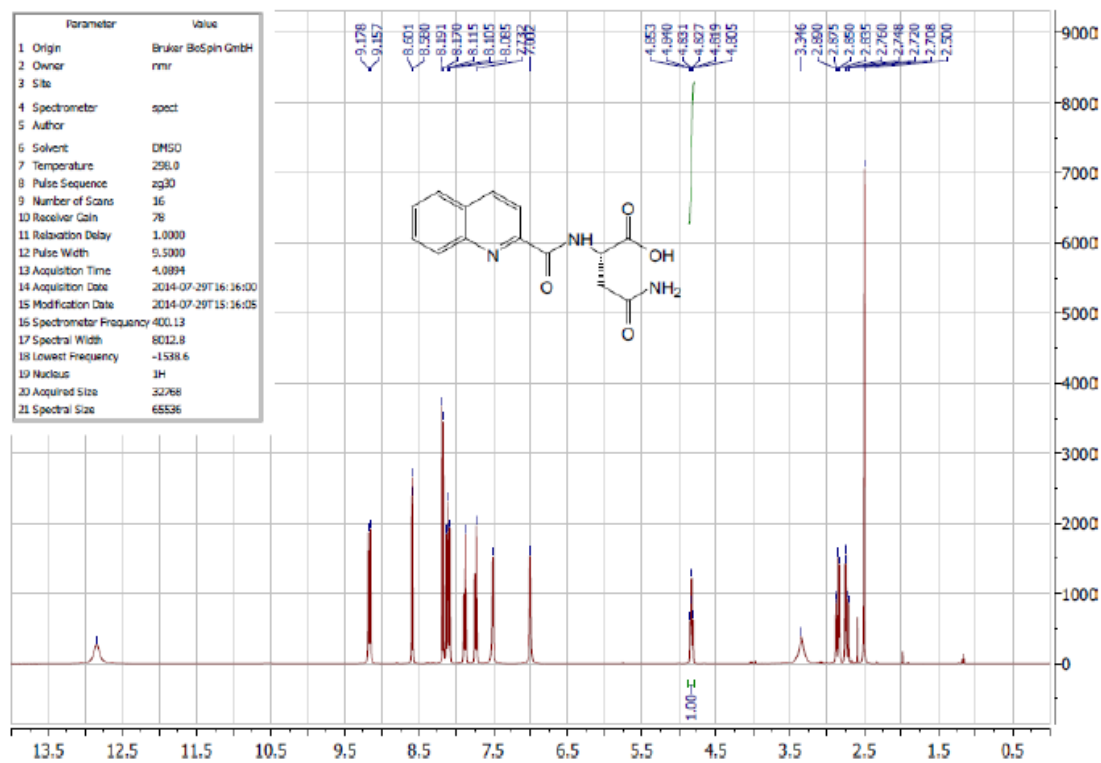
### Composto C<sup>13</sup>-103: Quinolina-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila

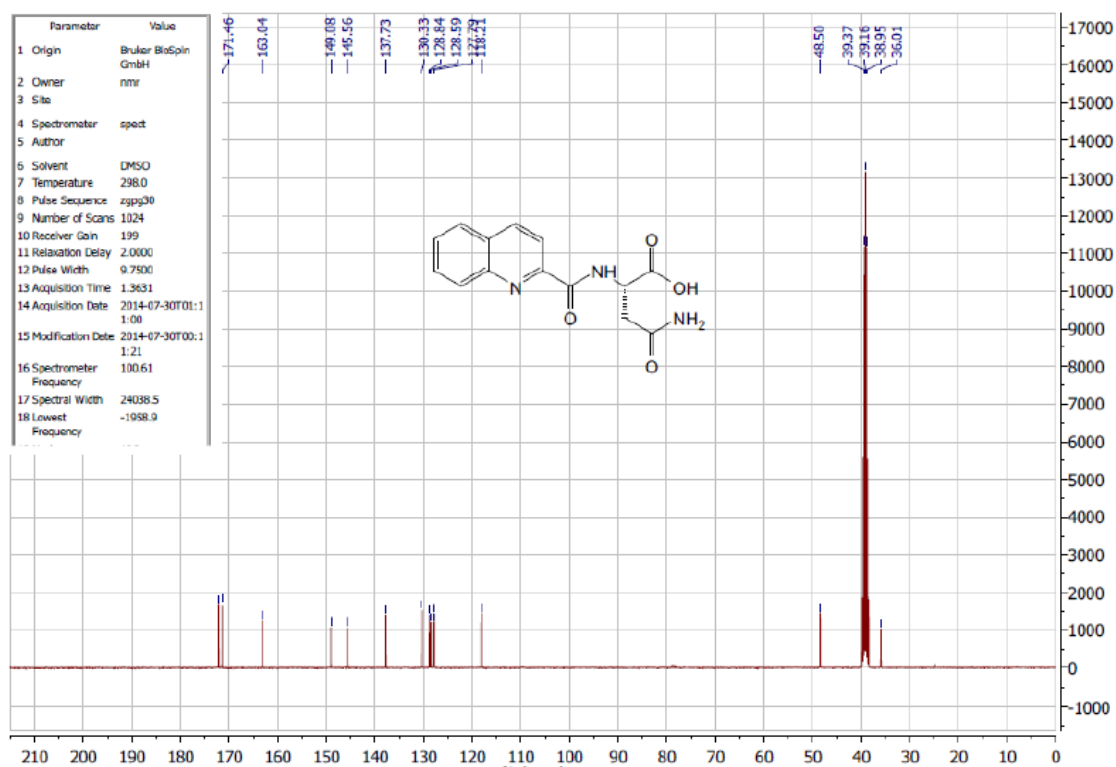




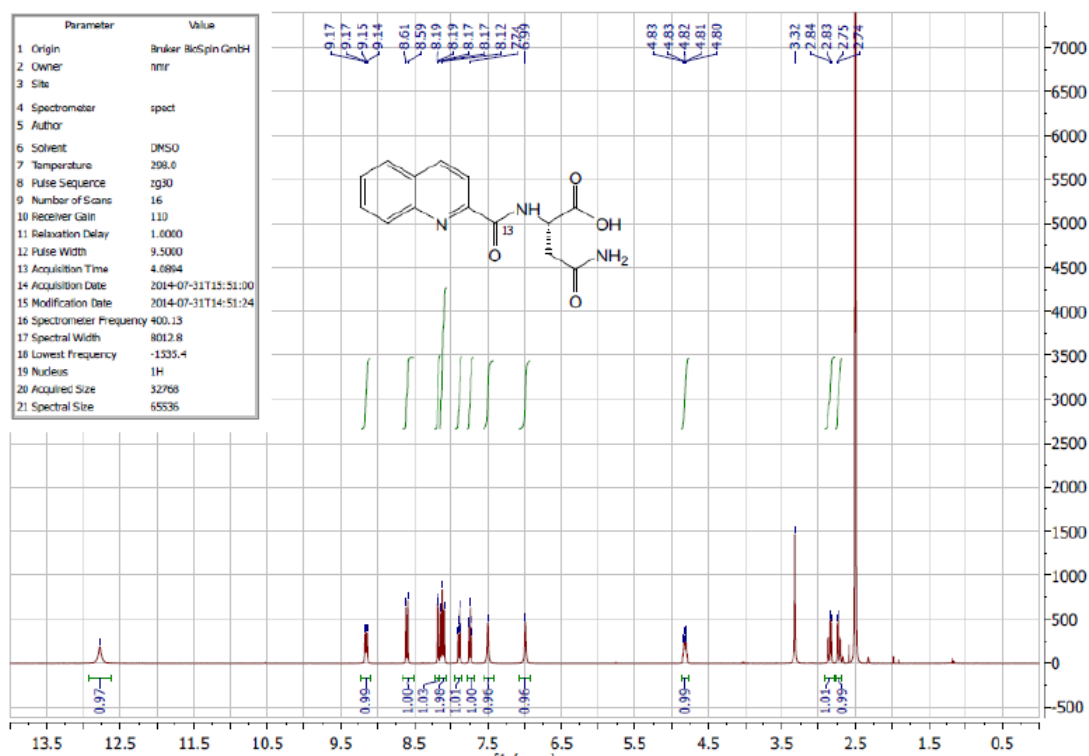


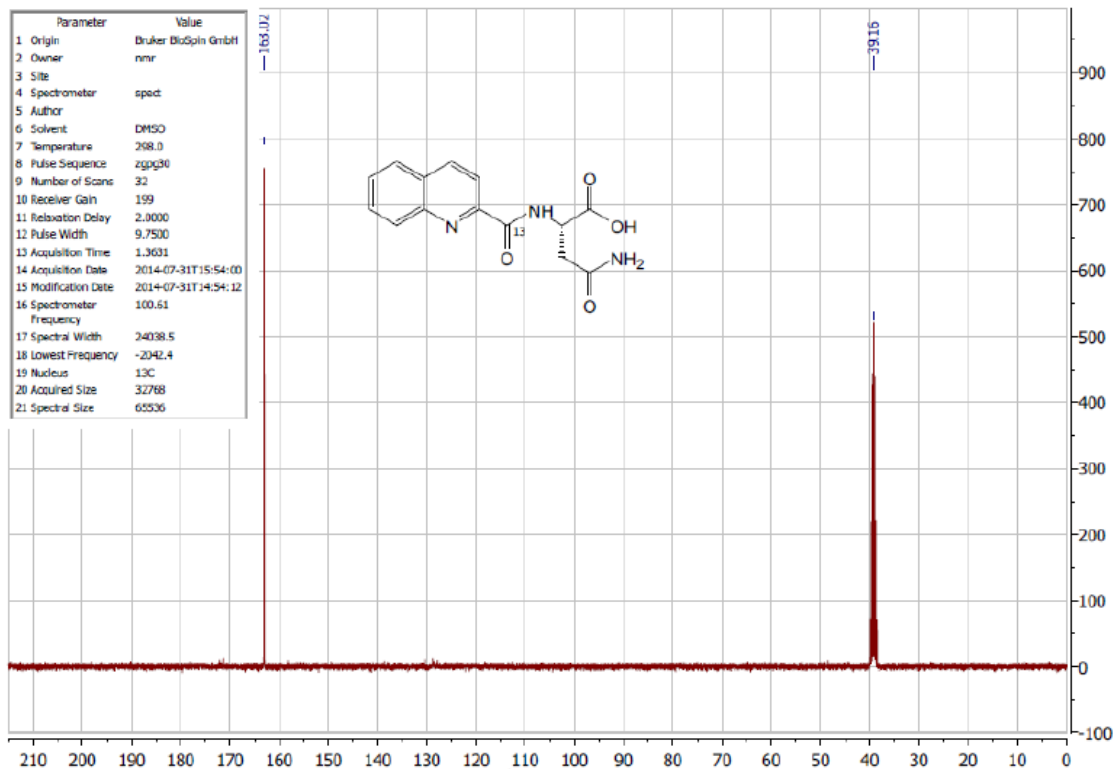
### Composto C<sup>12</sup>-104: Quinolina-2-carbonil-L-asparagina



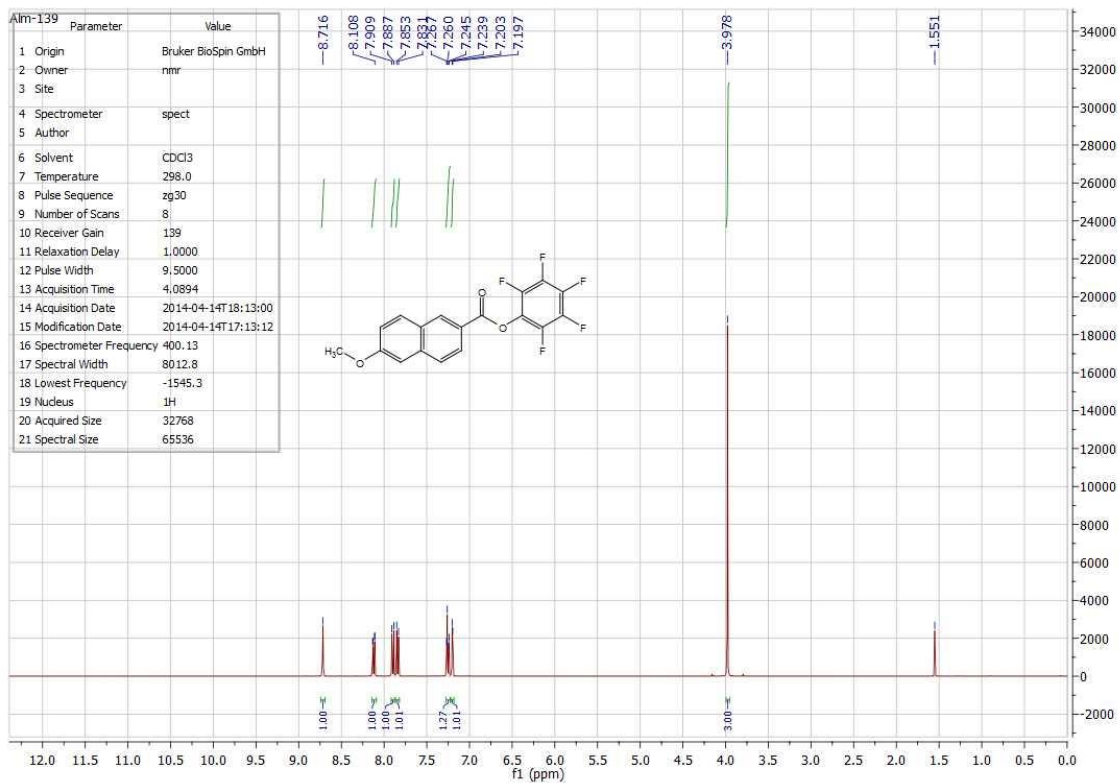


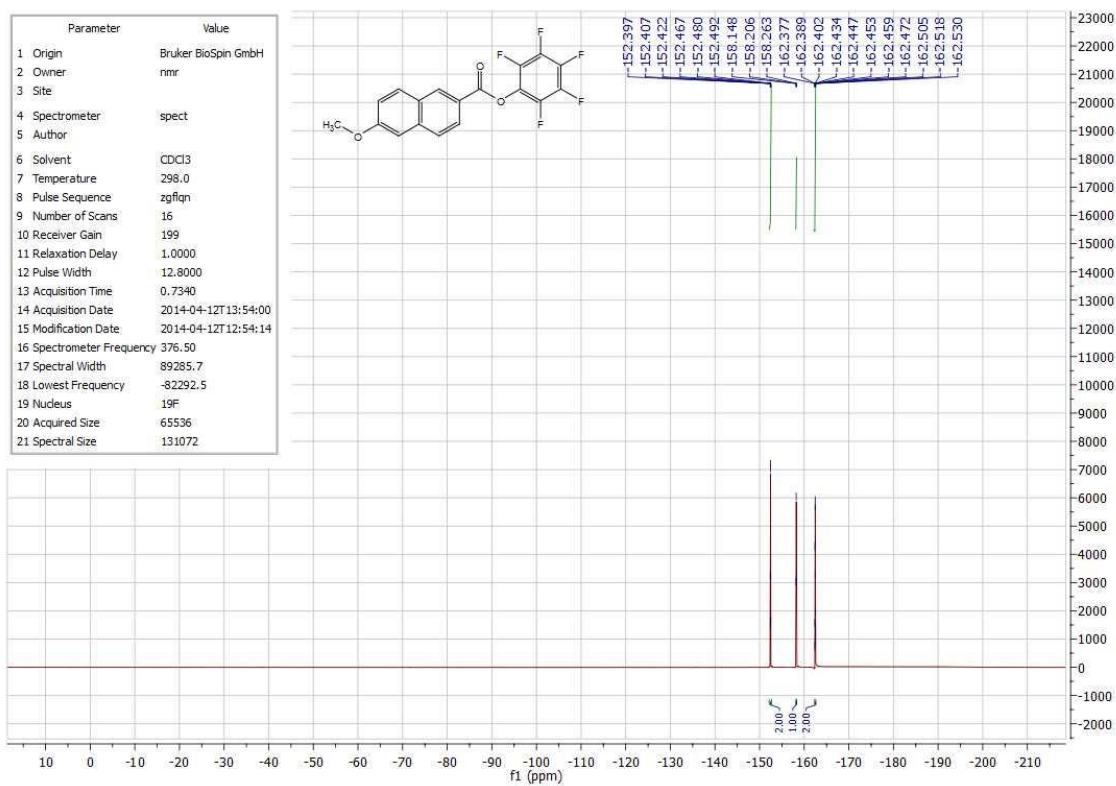
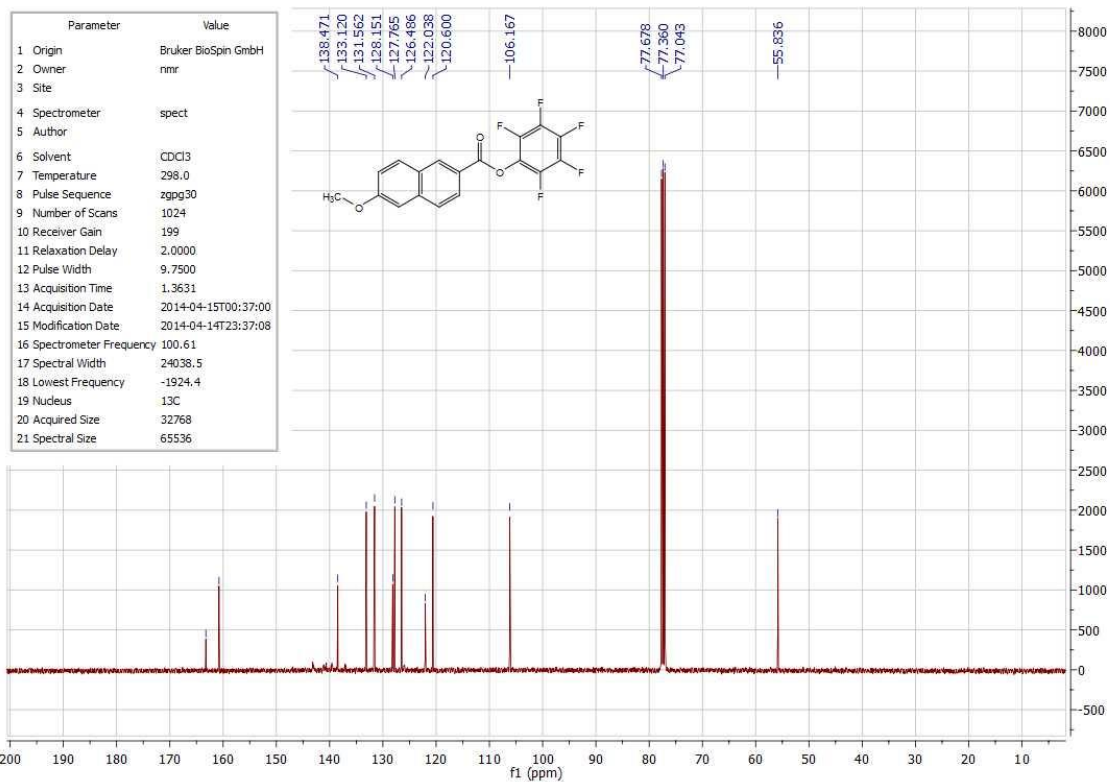
### Composto C<sup>13</sup>-104: Quinolina-2-carbonil-L-asparagina



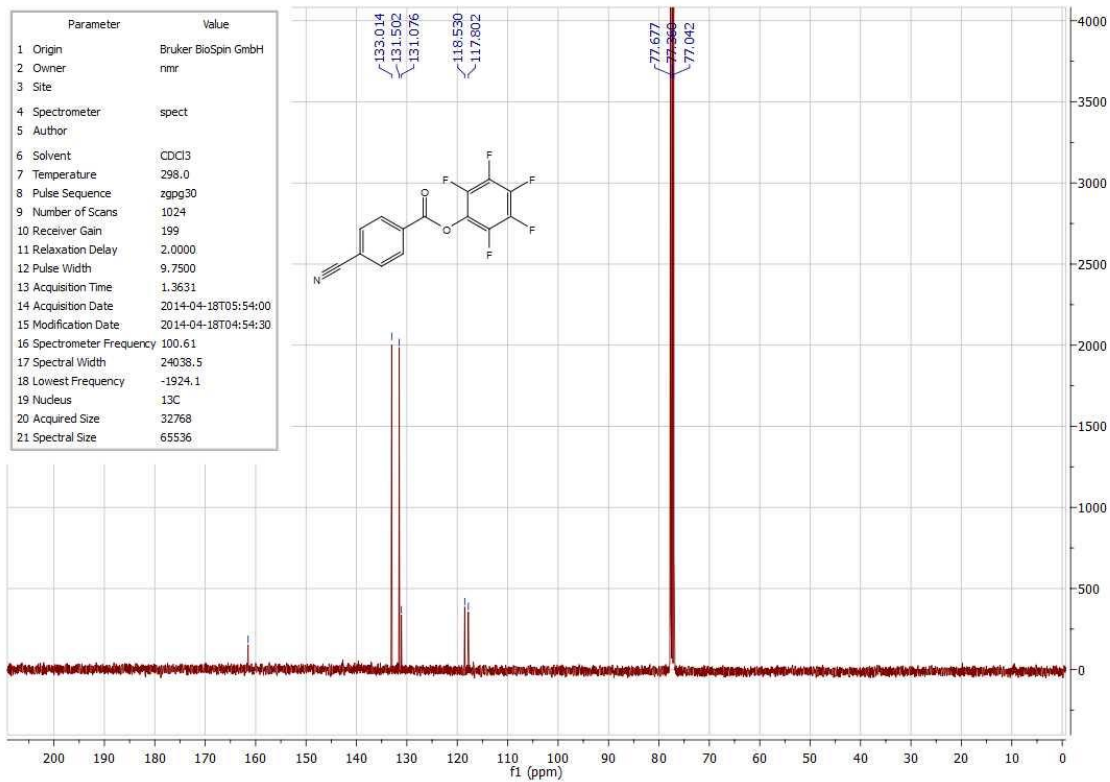
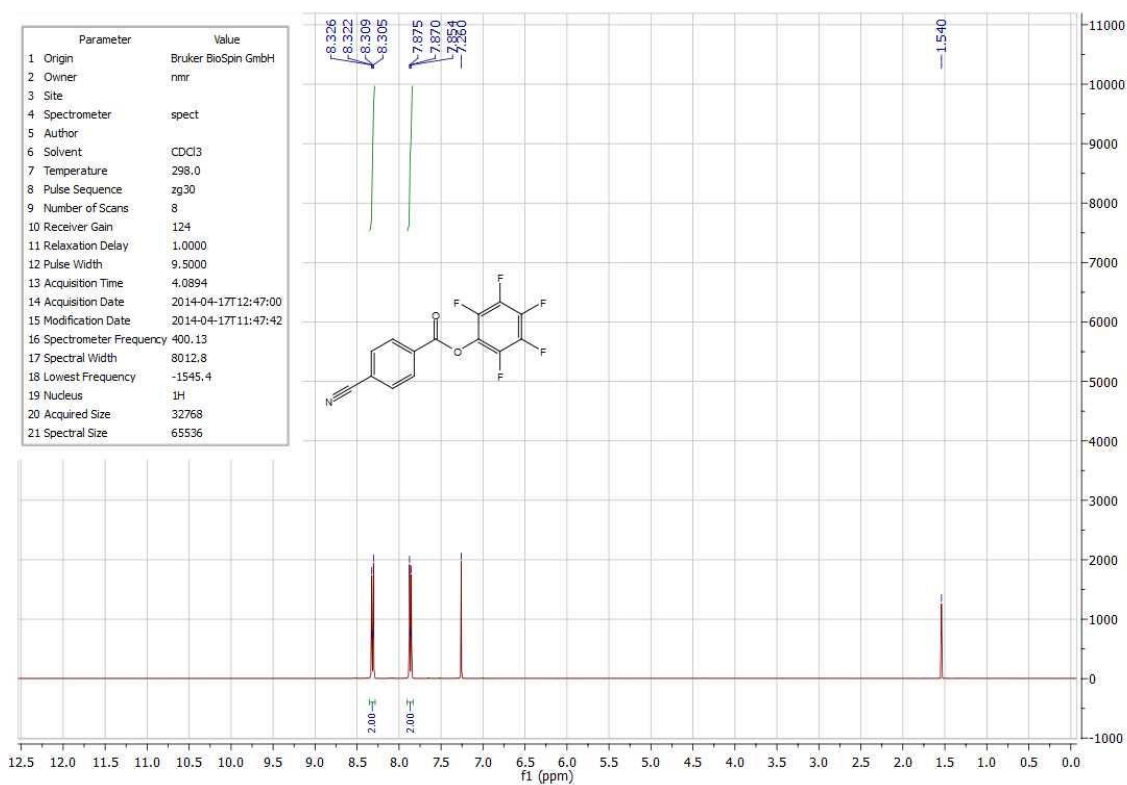


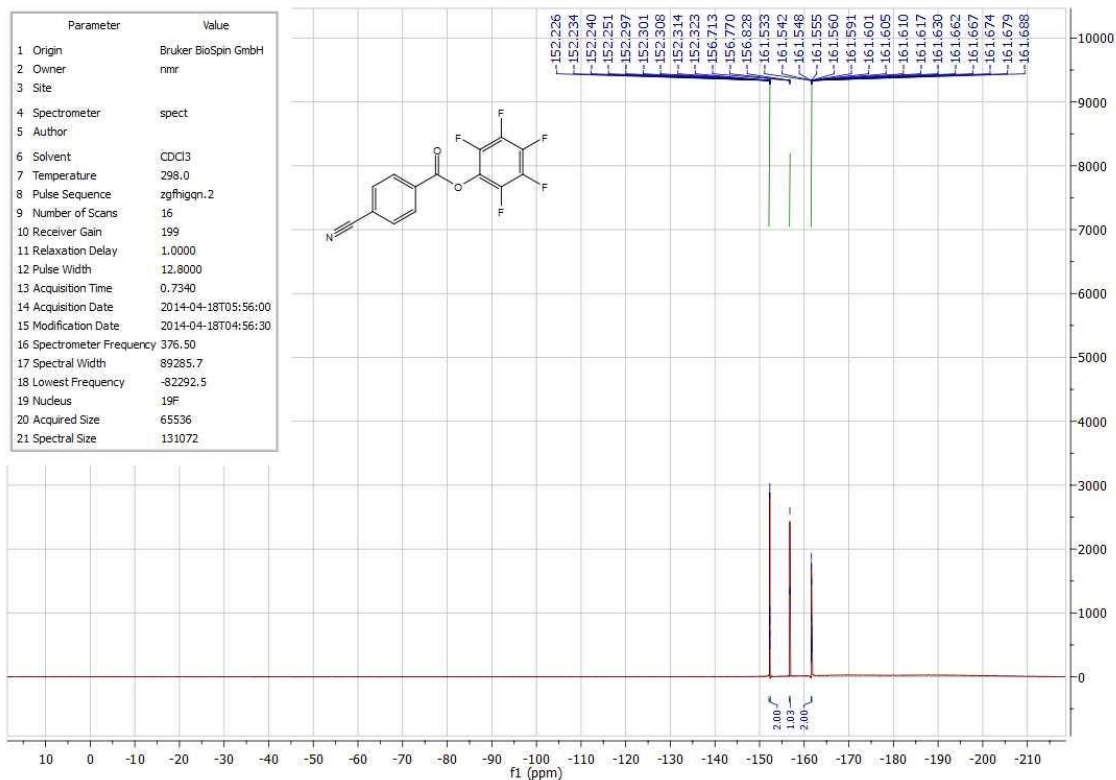
### Composto 91: 6-Metoxi-2-naftoato de perfluorofenila



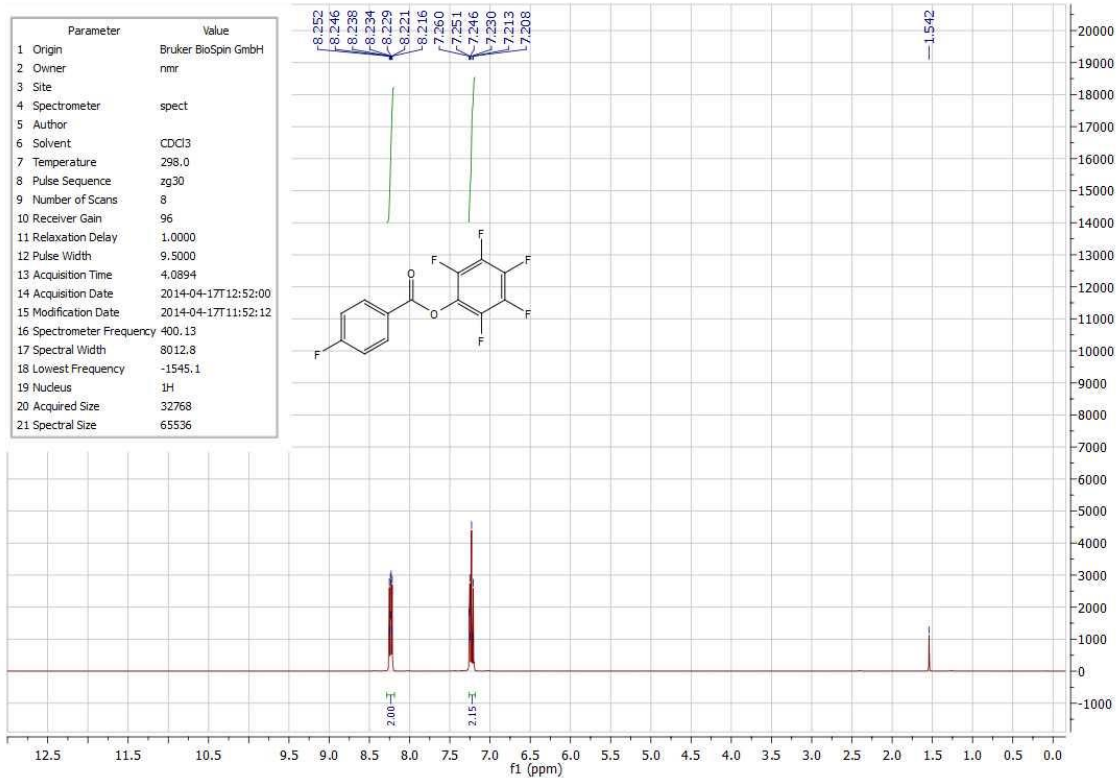


## Composto 92: 4-Cianobenzoato de perfluorofenila

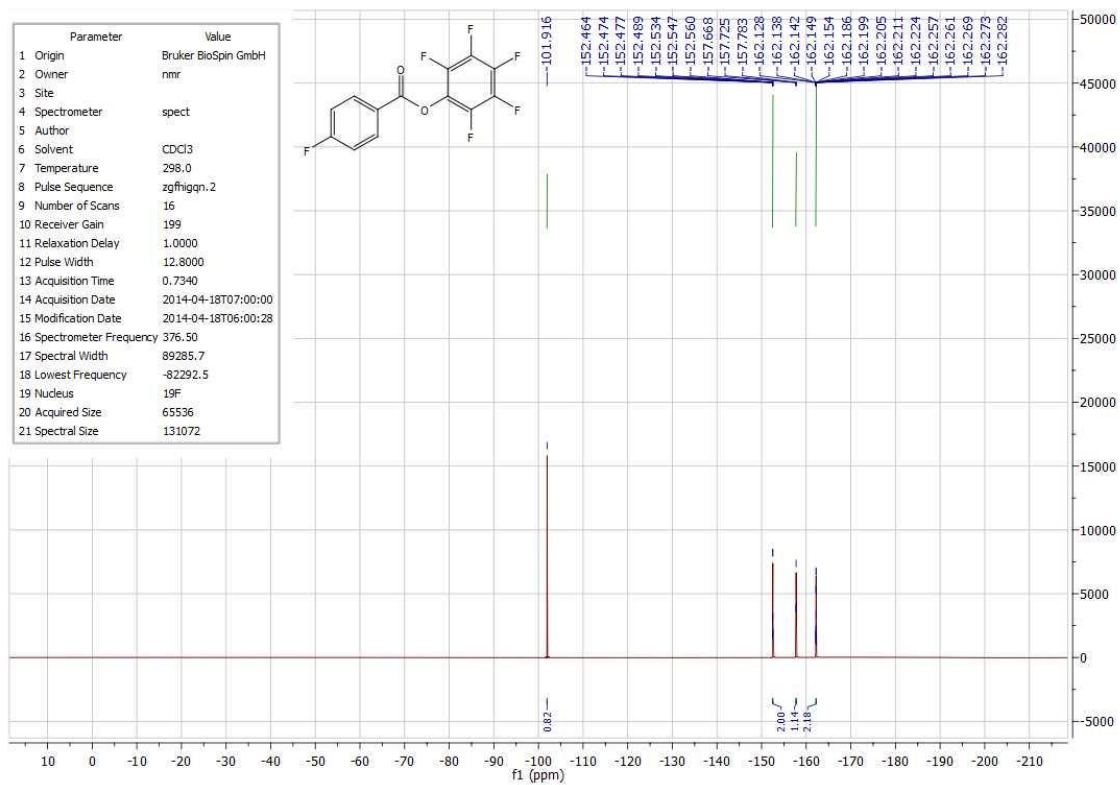
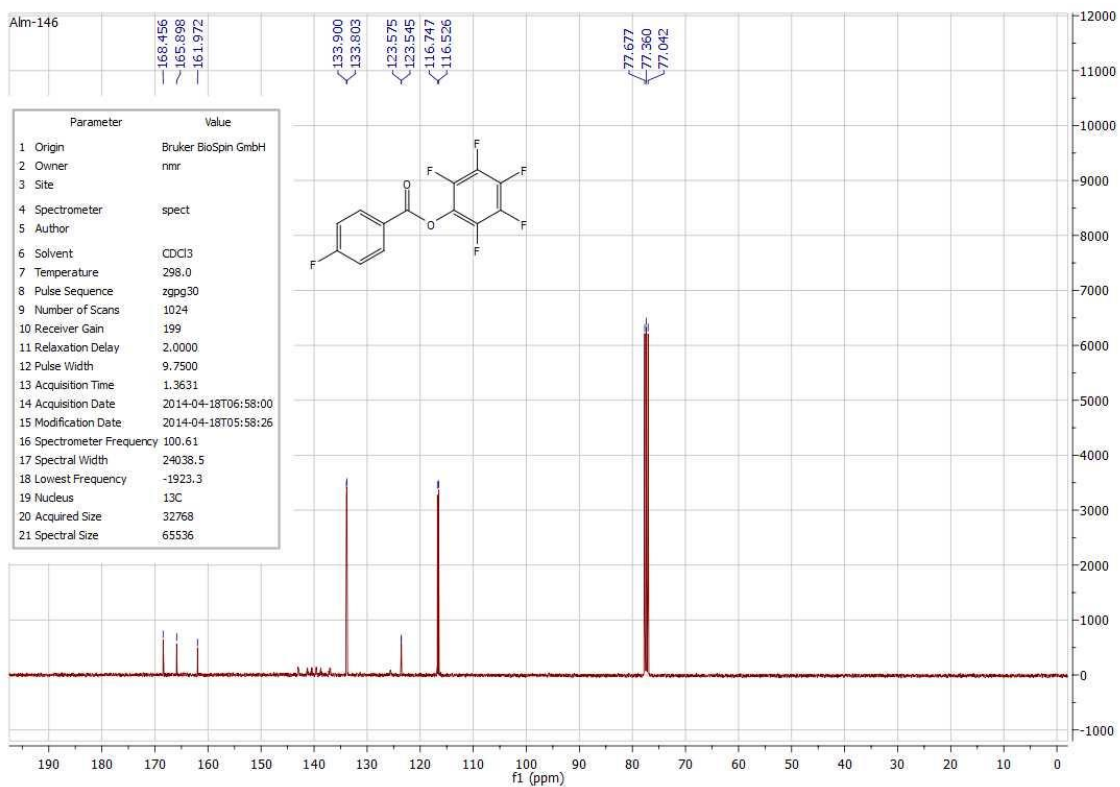




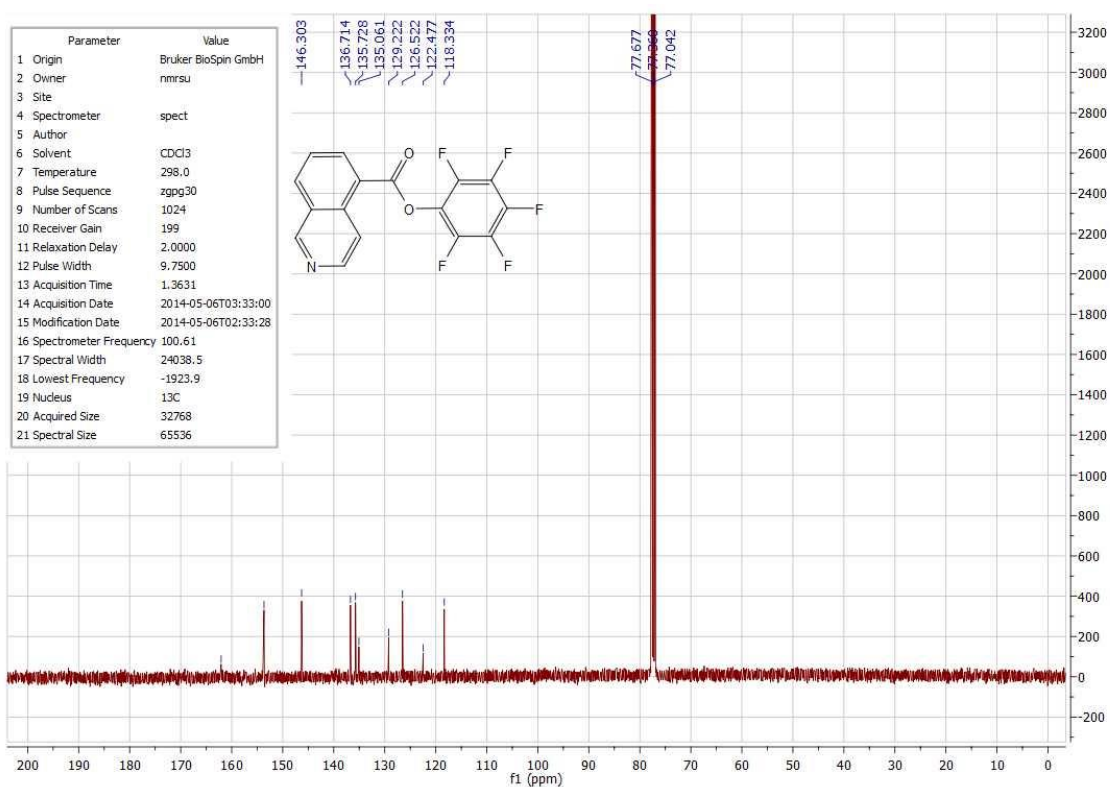
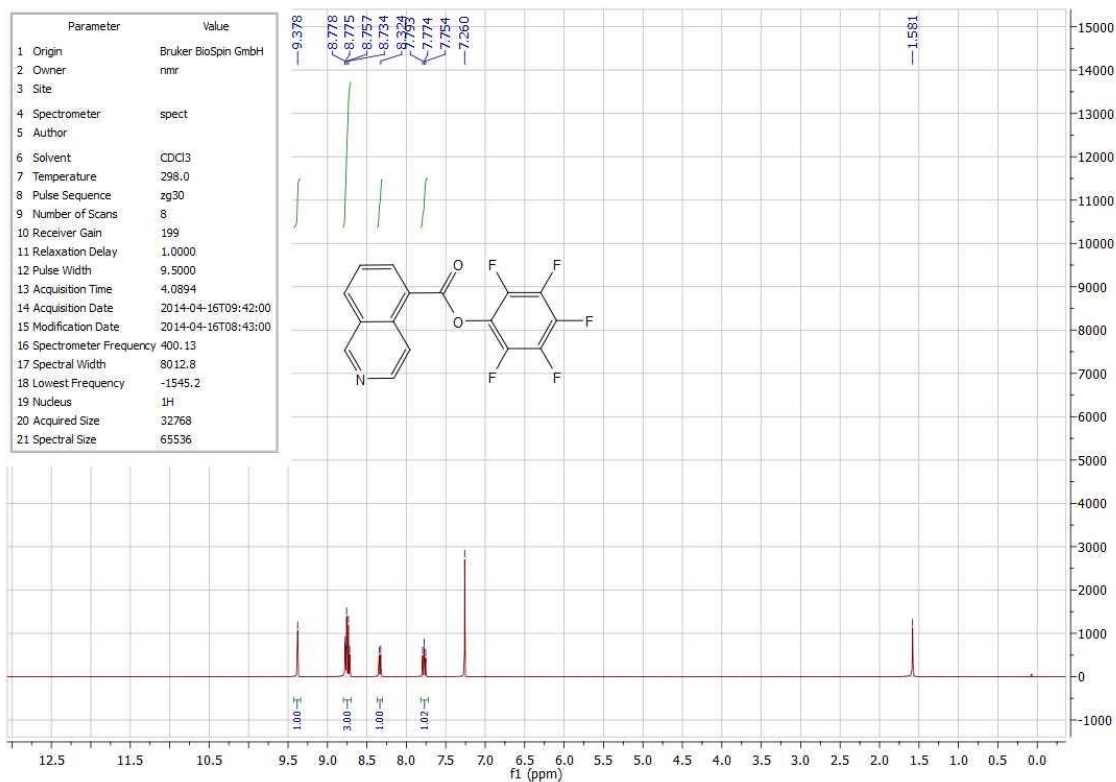
### Composto 93: 4-Fluorobenzoato de perfluorofenil



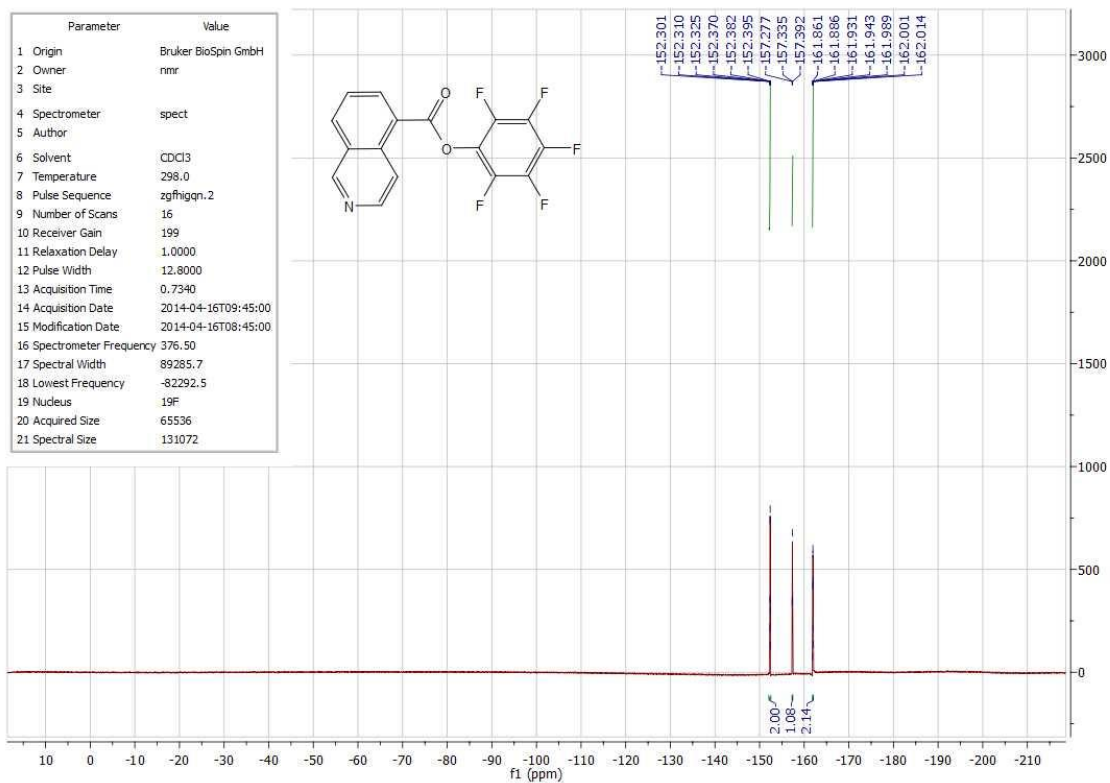




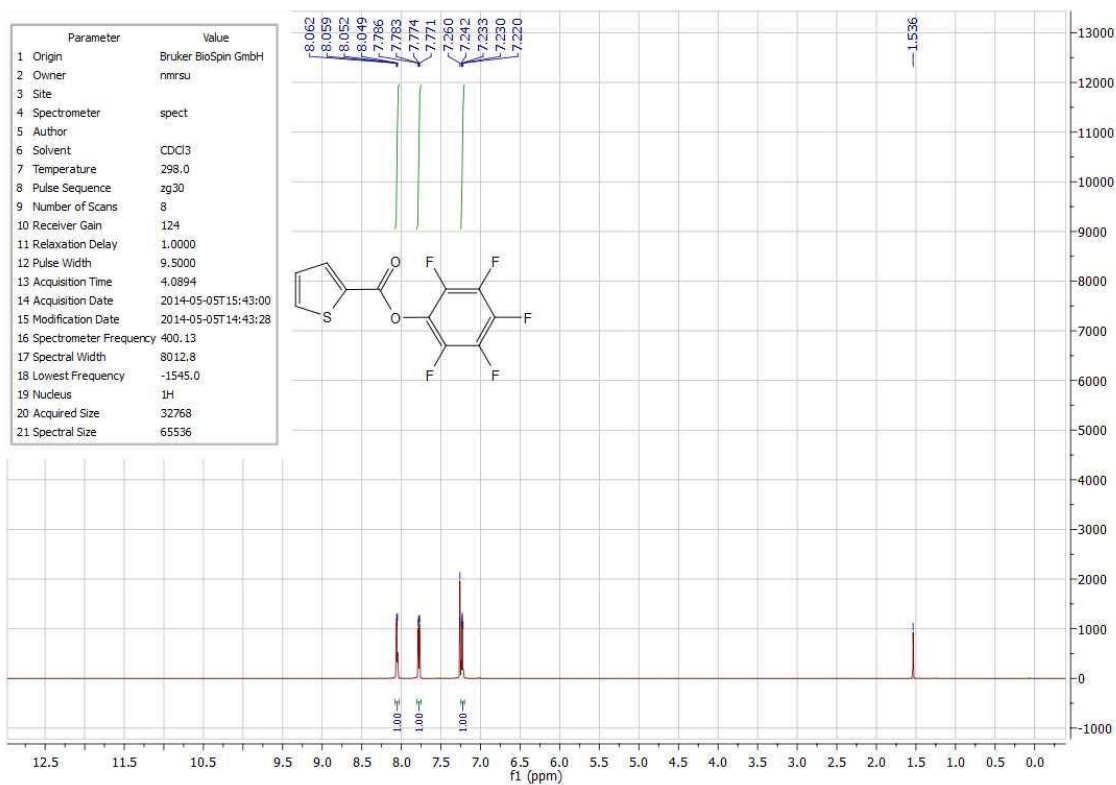
### Composto 94: Isoquinolina-5-carboxilato de perfluorofenil

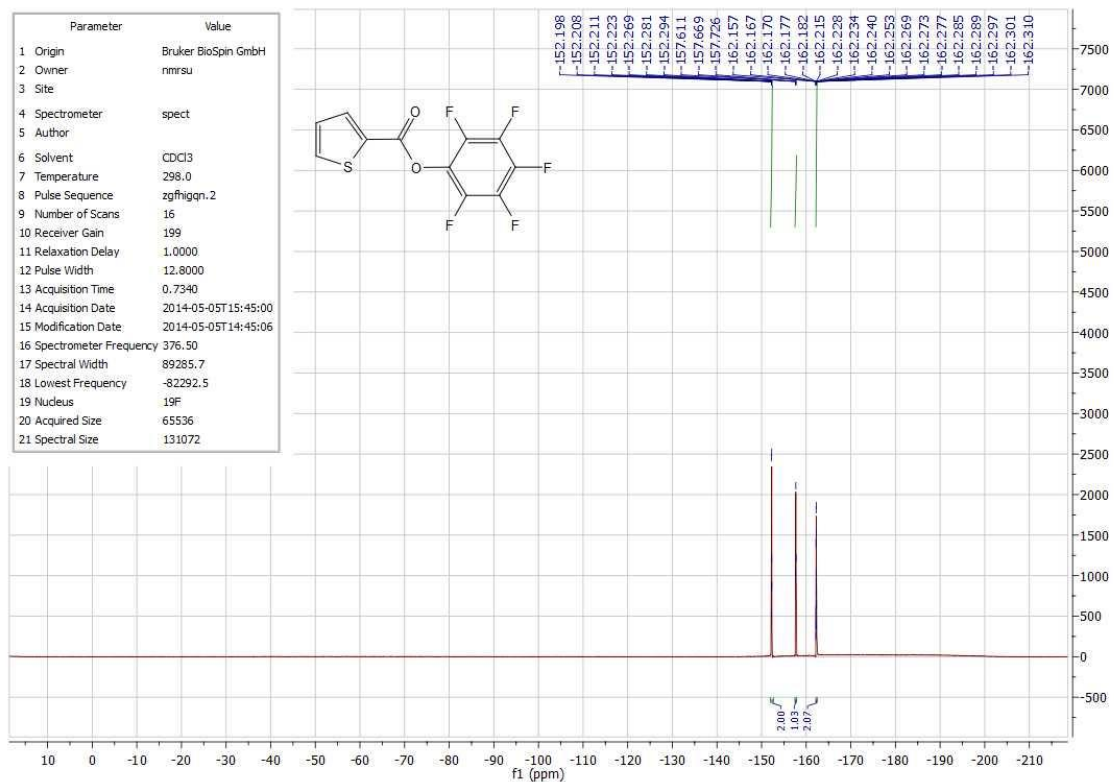
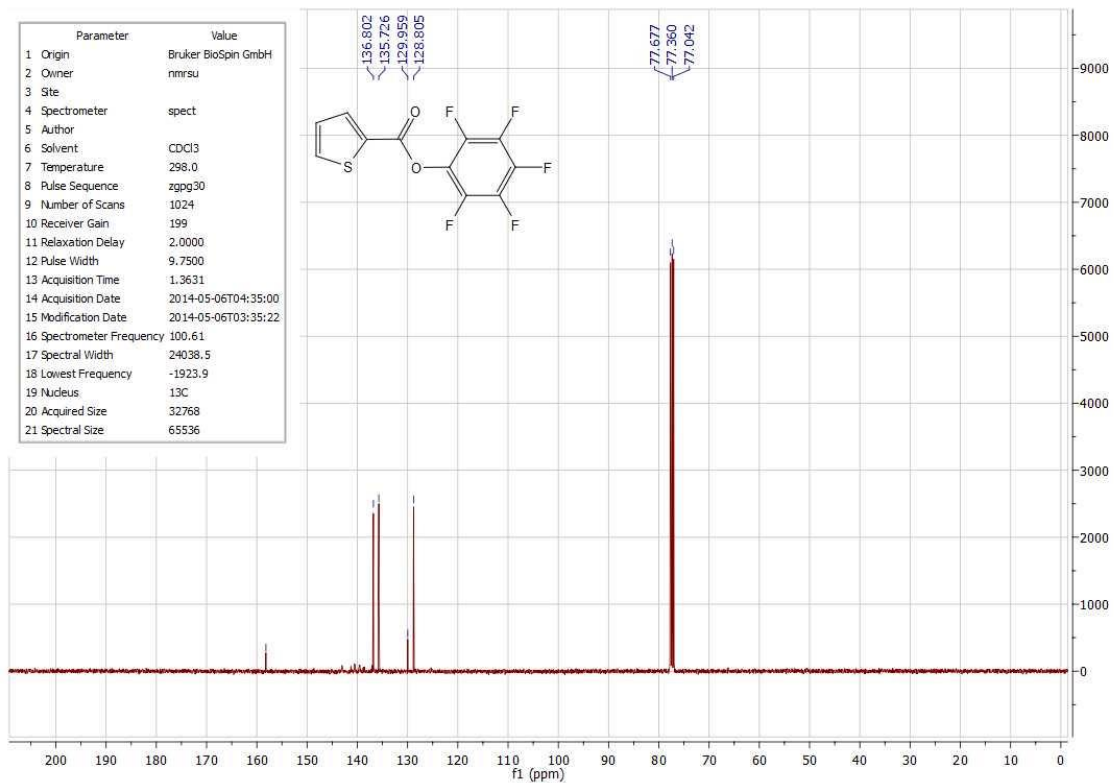




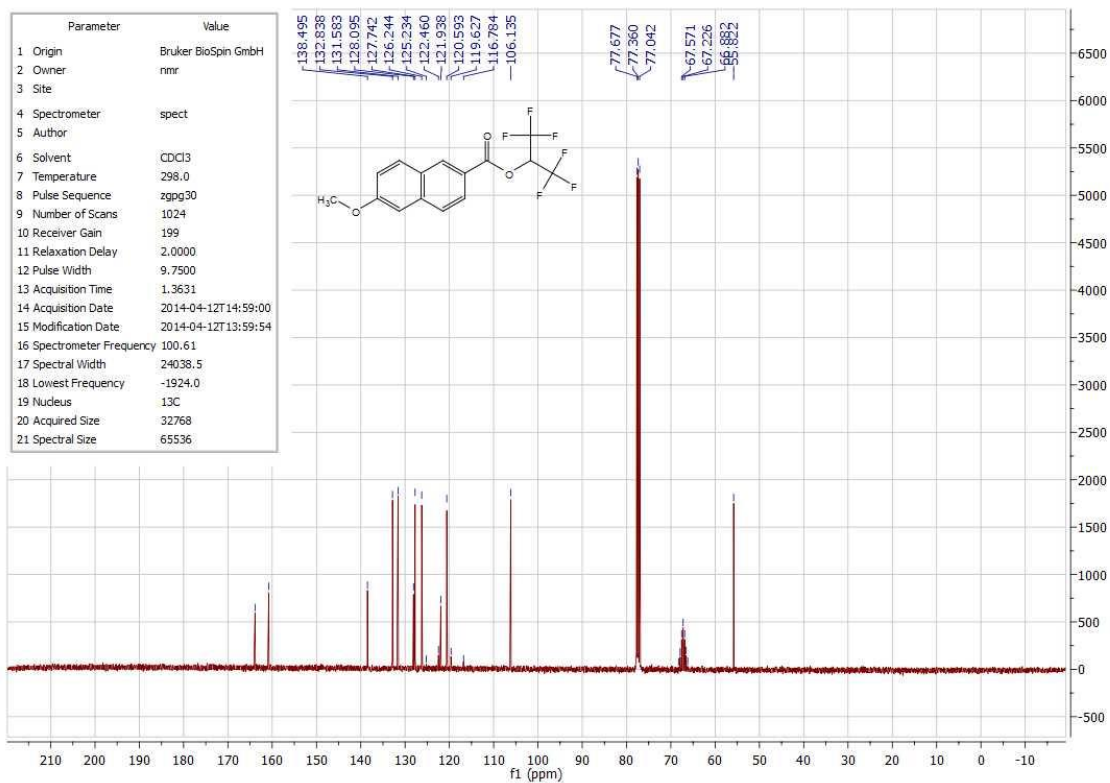
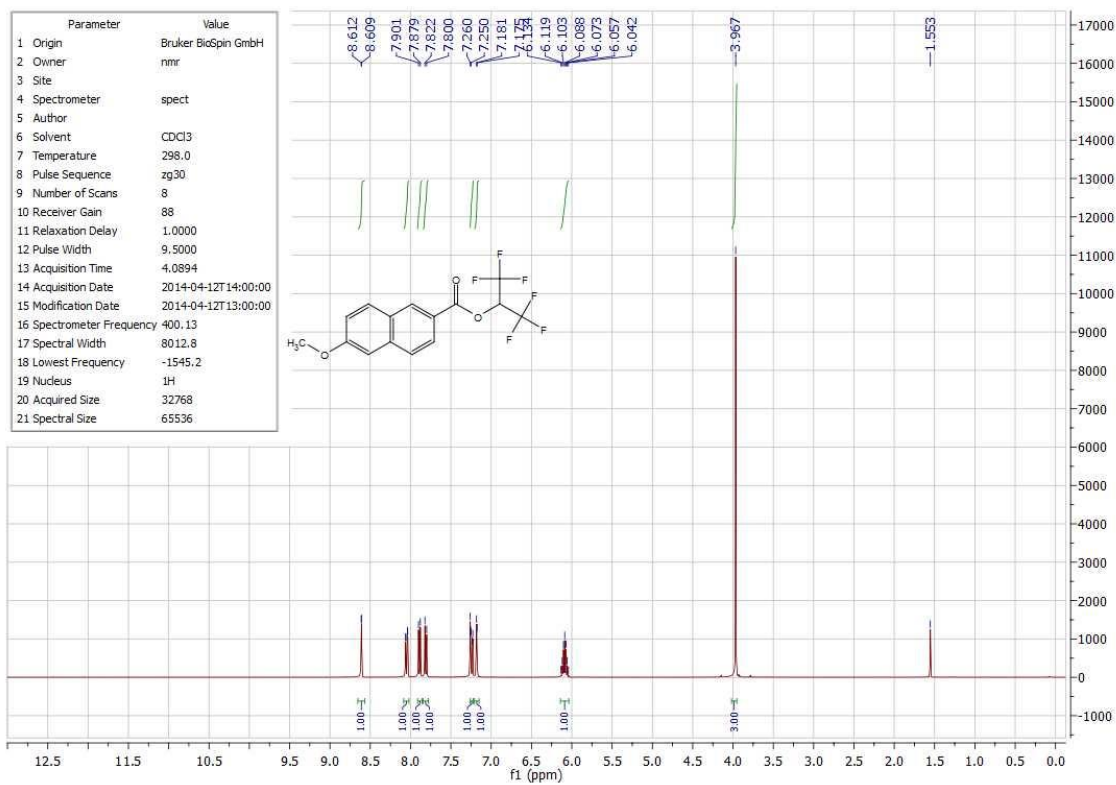


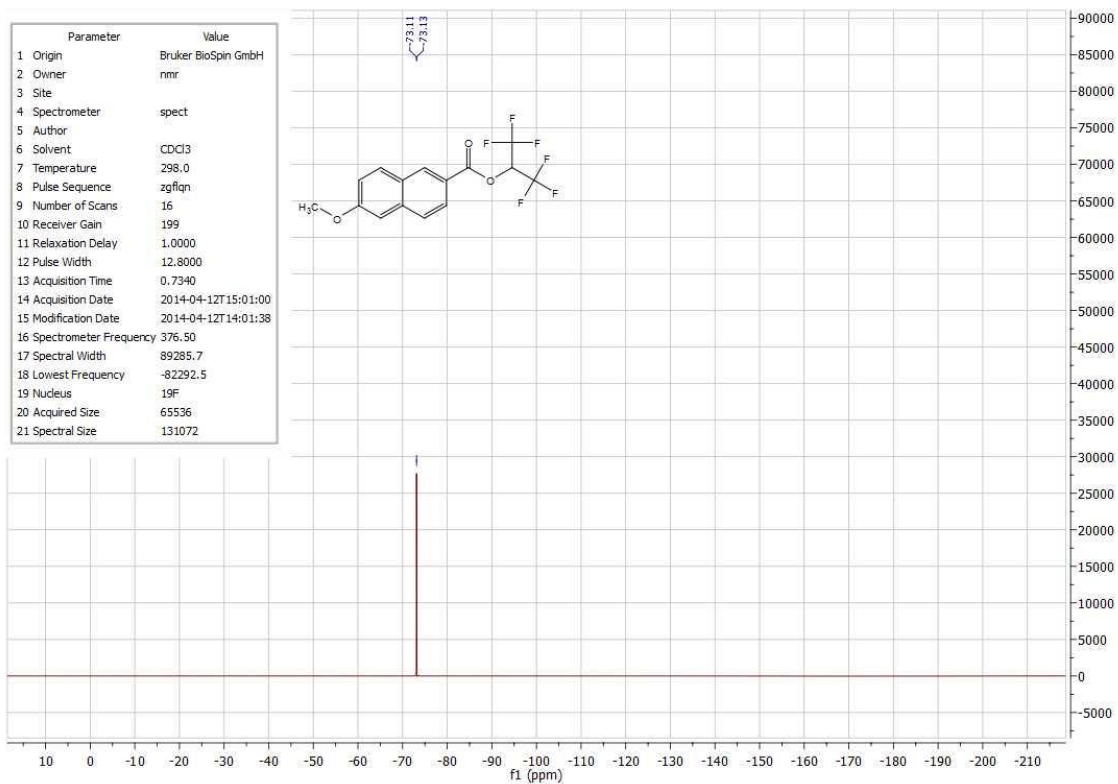
### Composto 95: Tiofeno-5-carboxilato de perfluorofenil



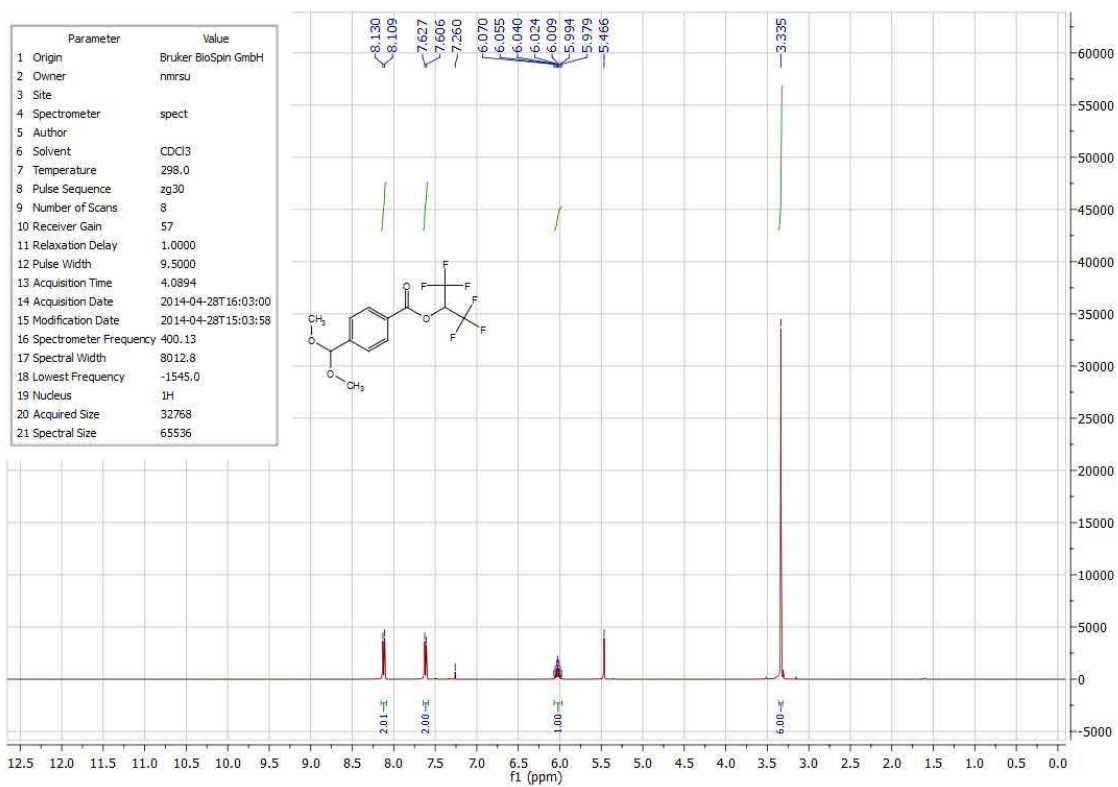


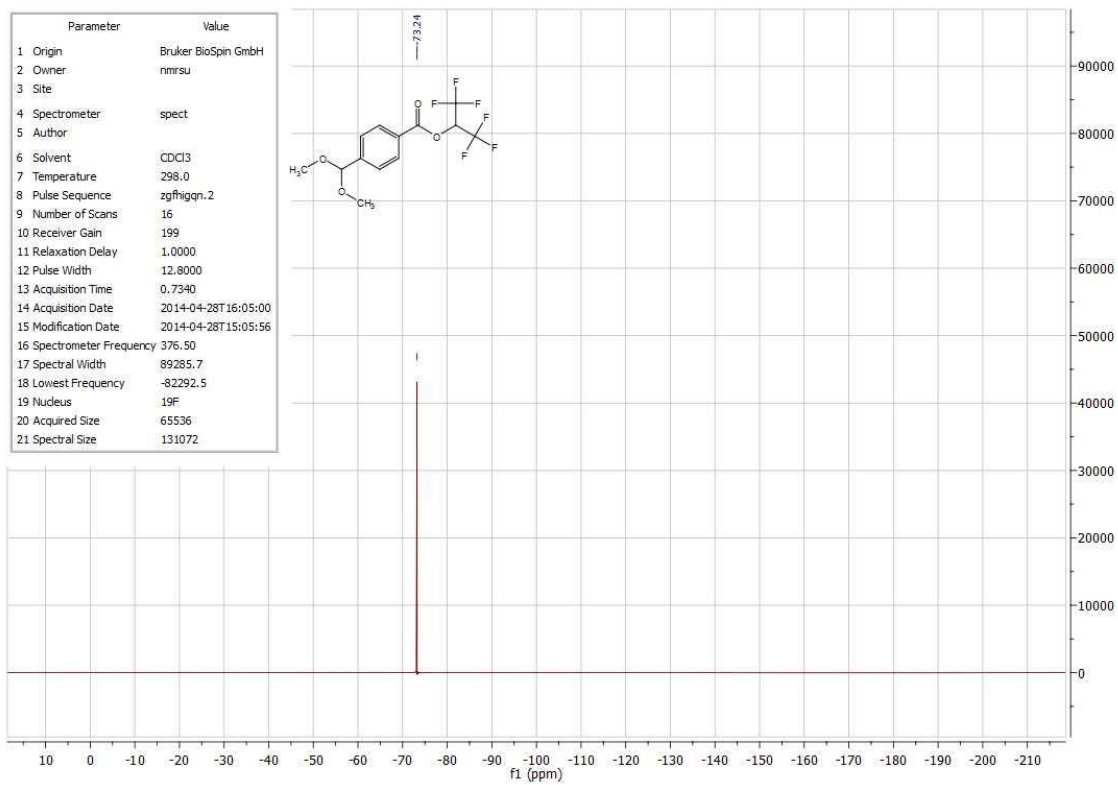
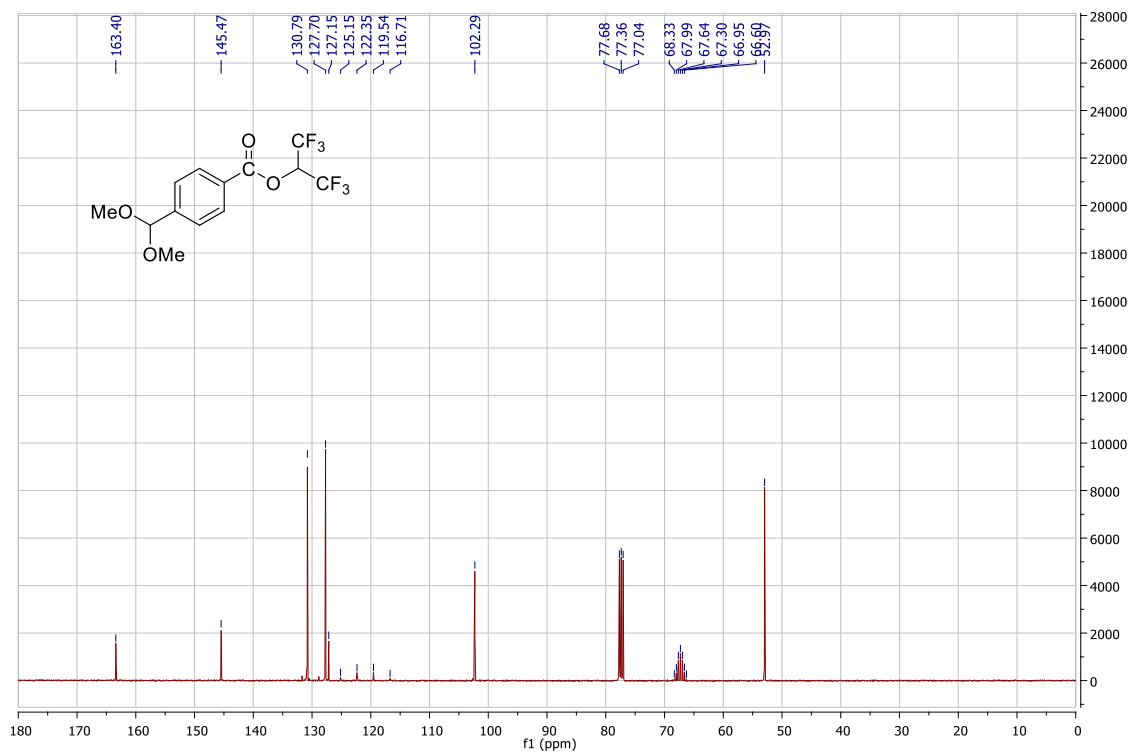
### Composto 96: 6-Metoxi-2-naftoato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



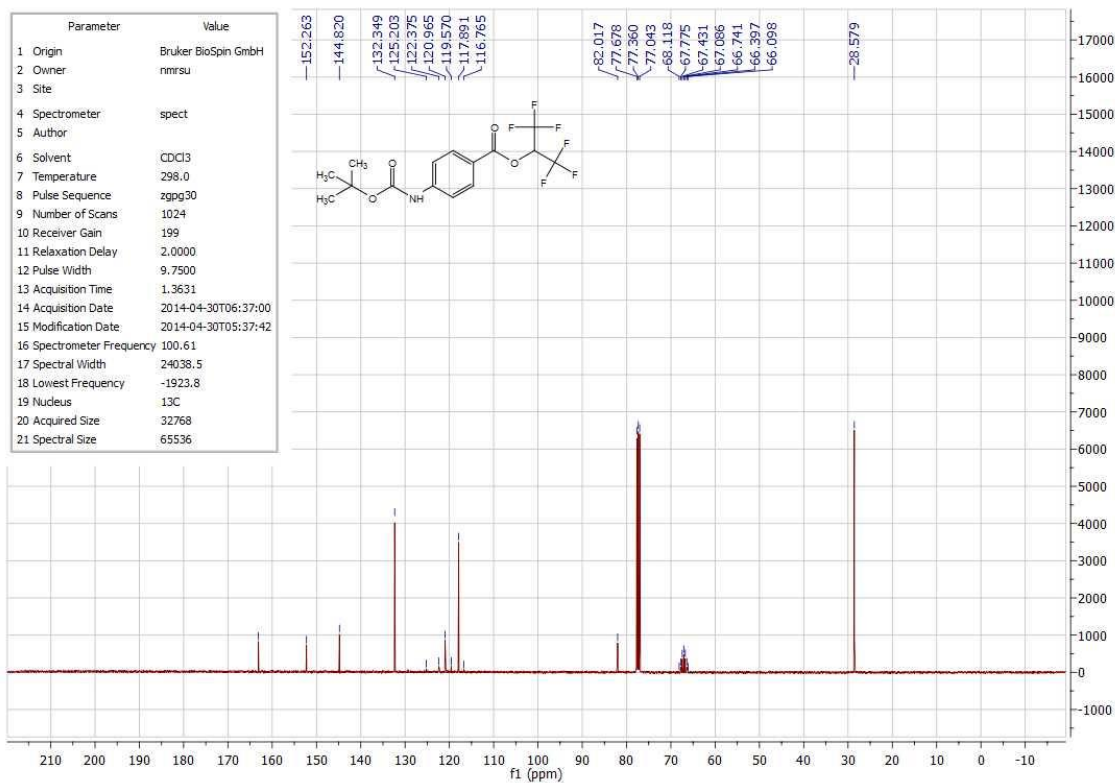
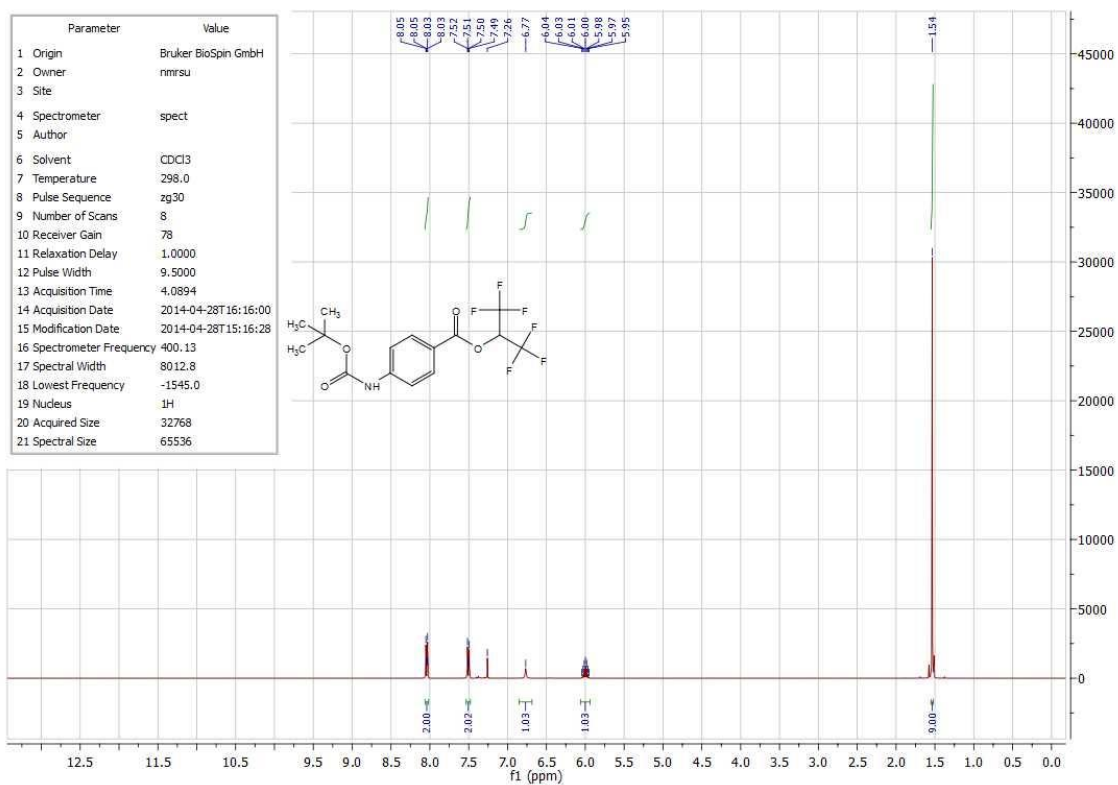


### Composto 97: 4-(Dimetoximetil)-benzoato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

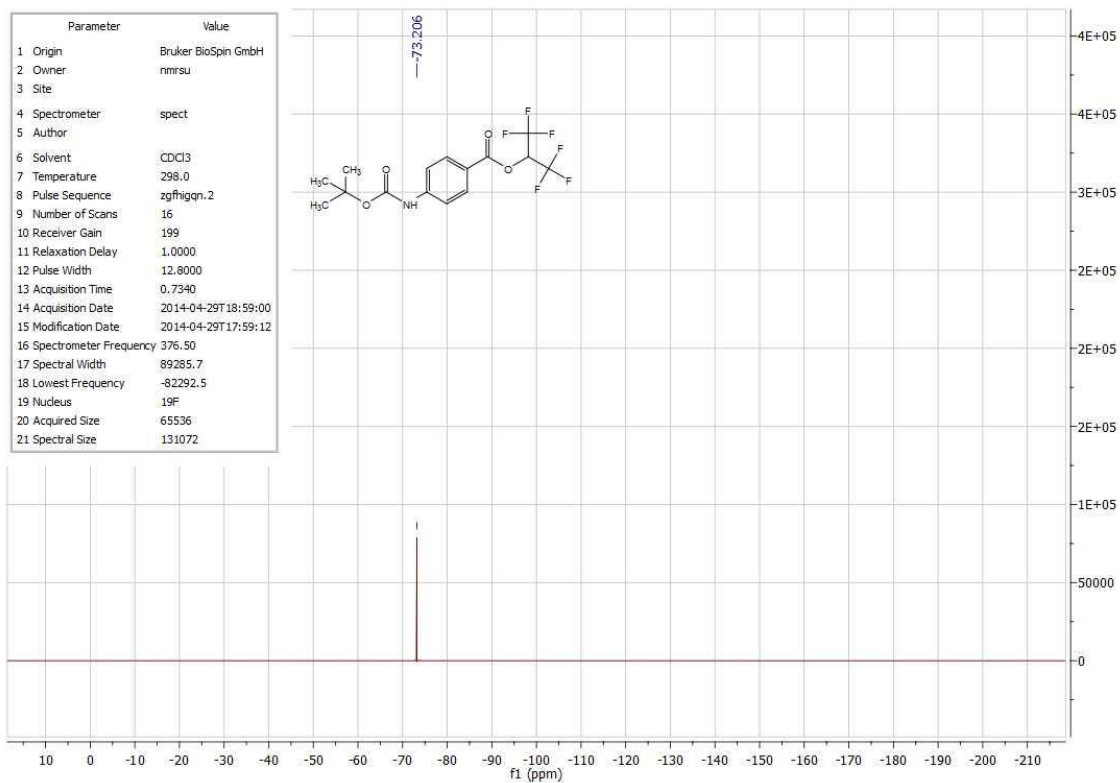




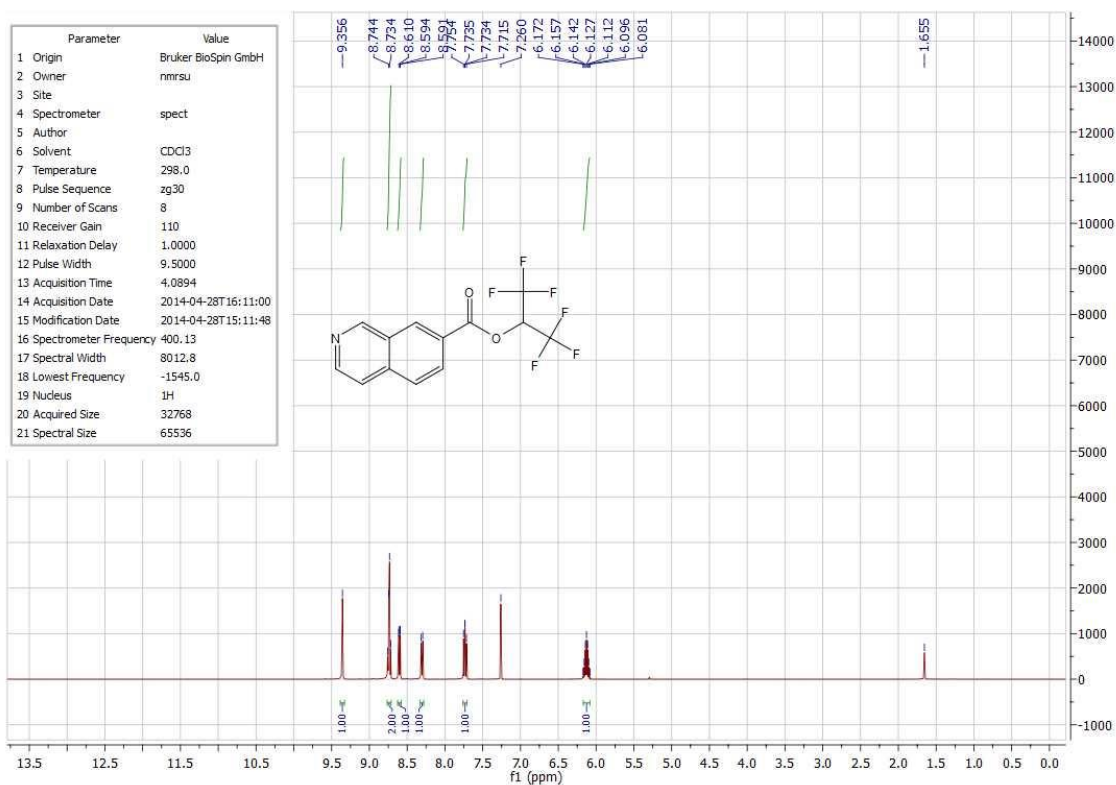
**Composto 98: 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)benzoato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila**

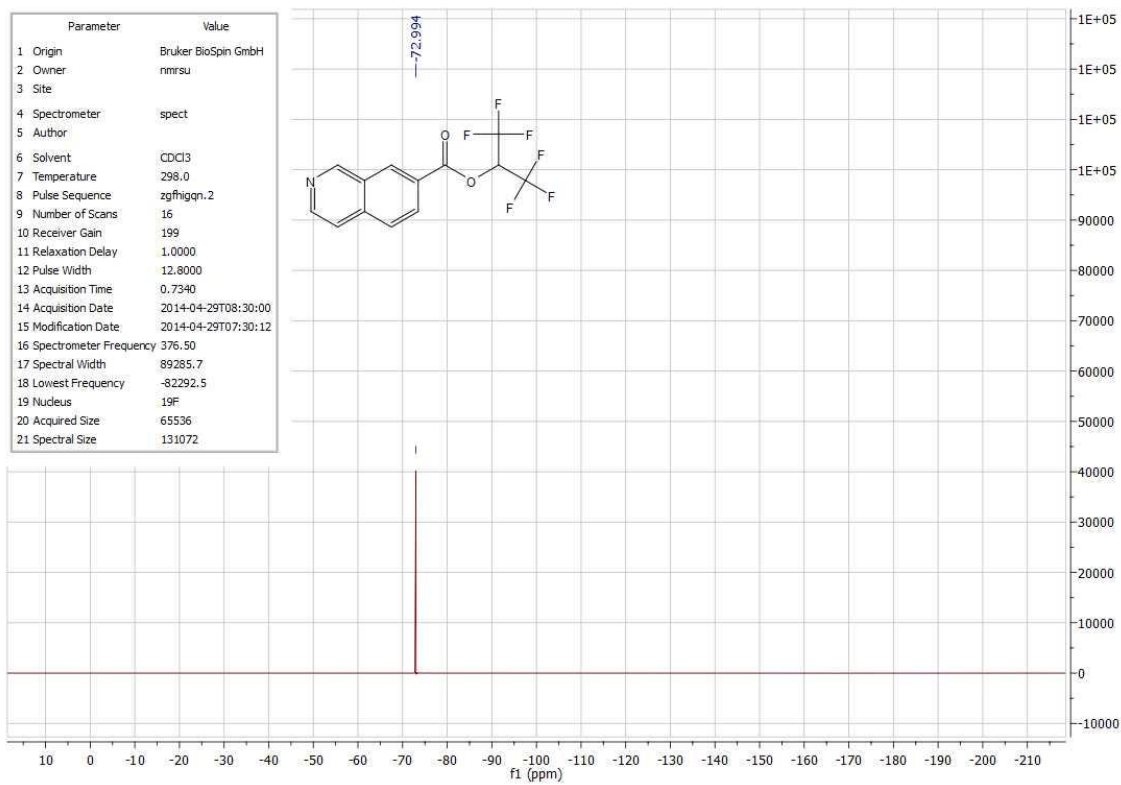
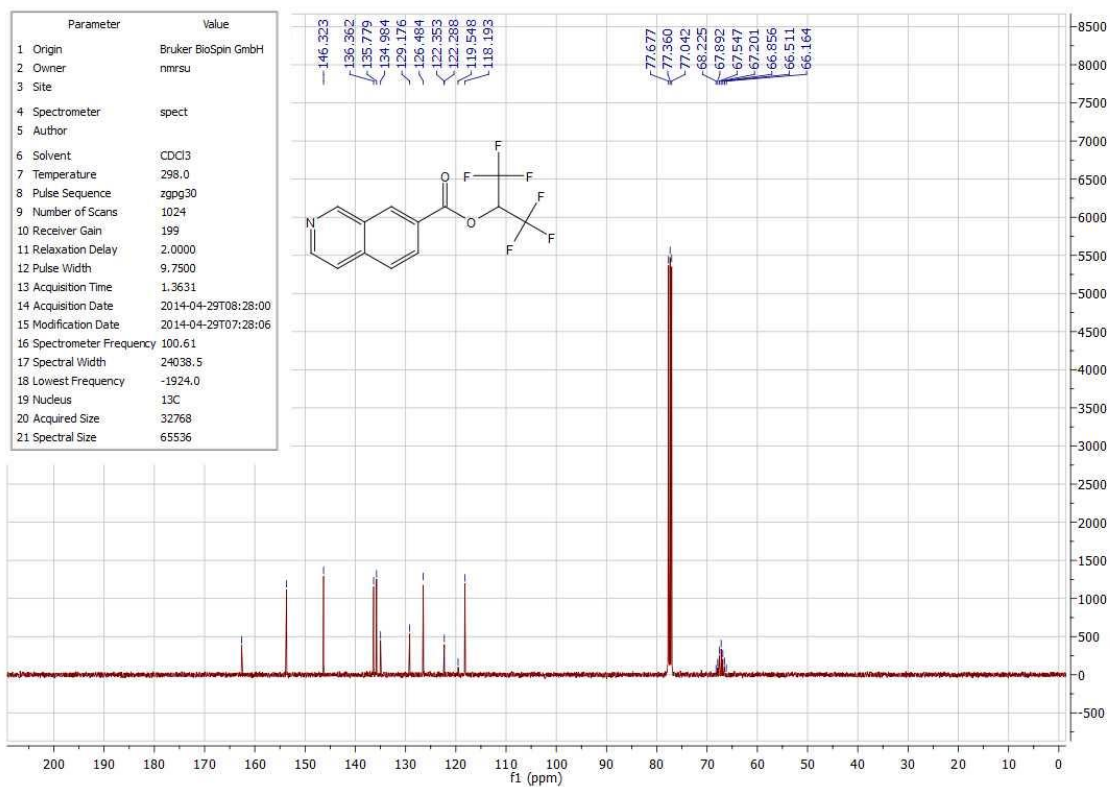






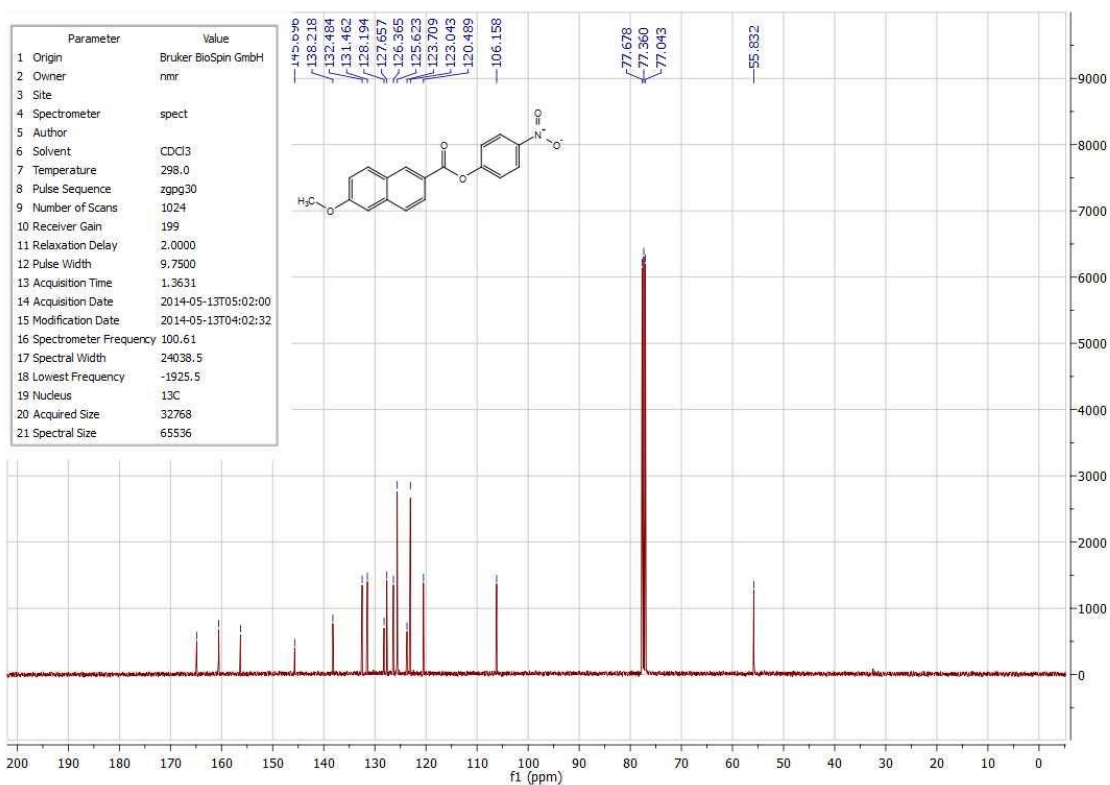
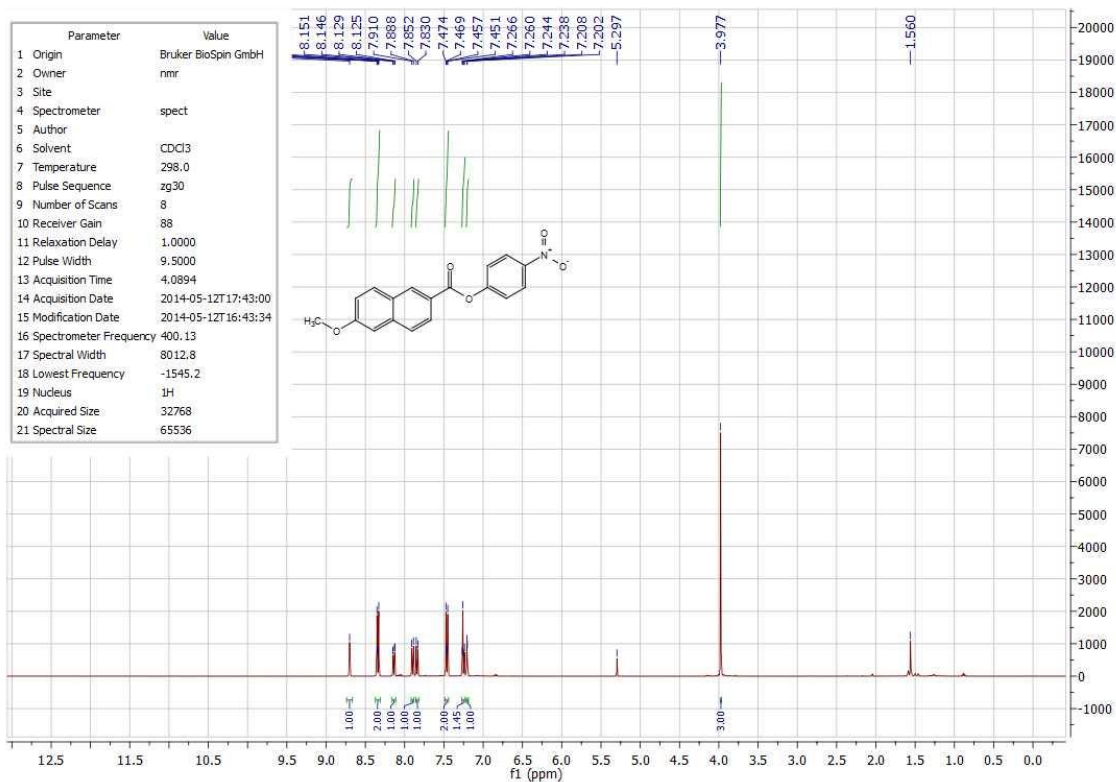
### Composto 99: Isoquinolina-7-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



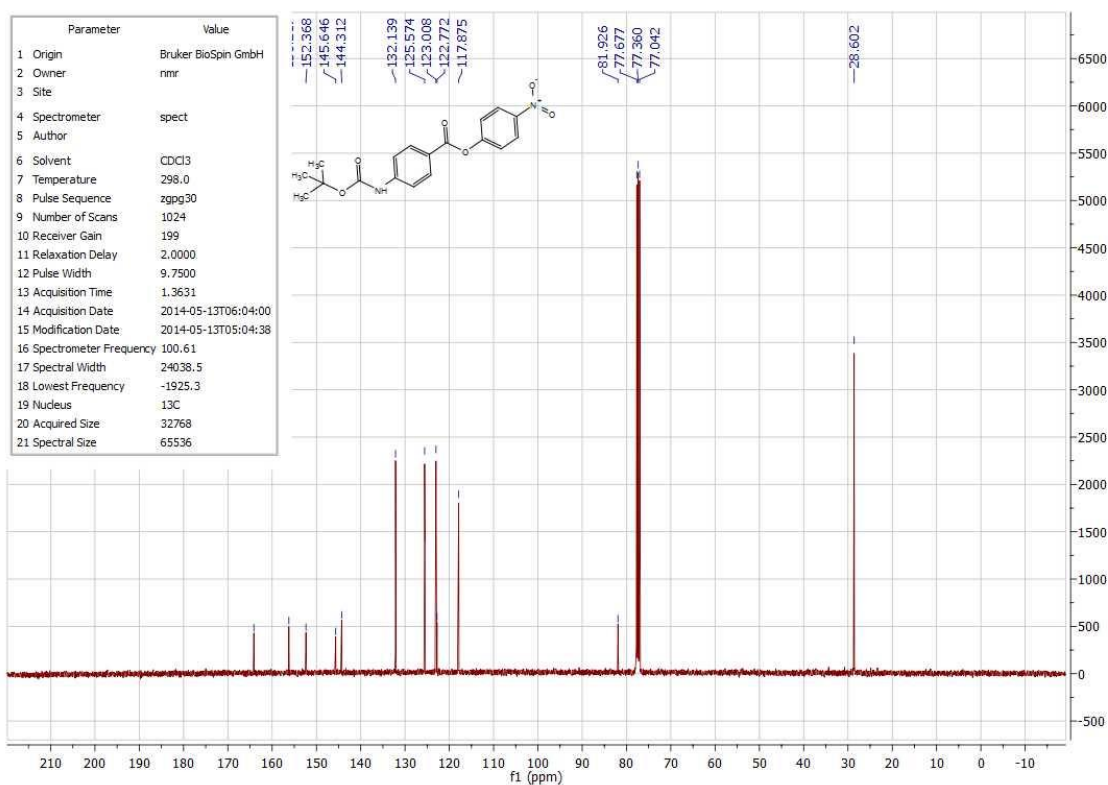
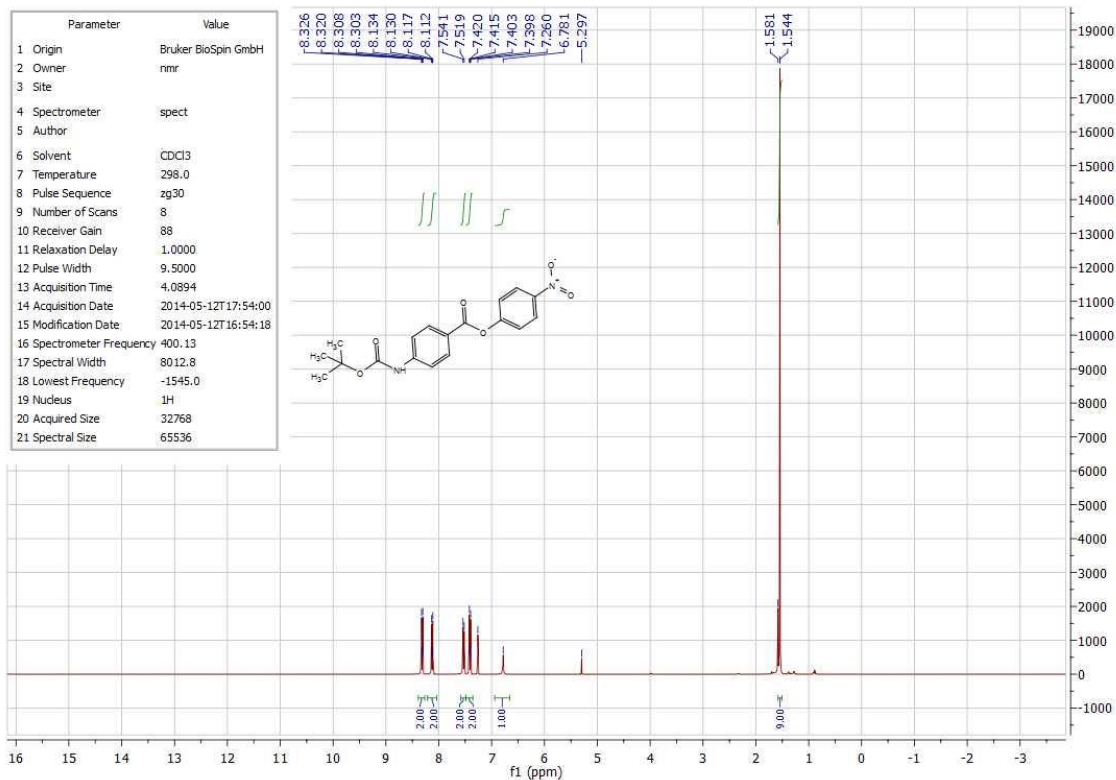




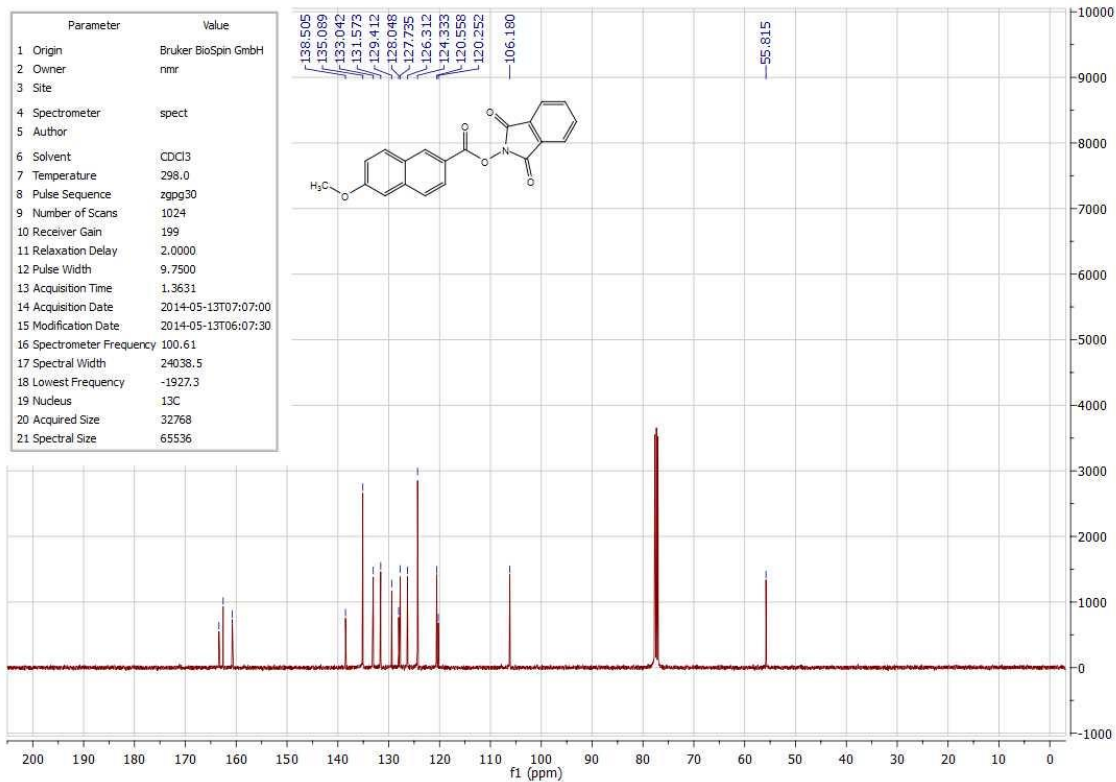
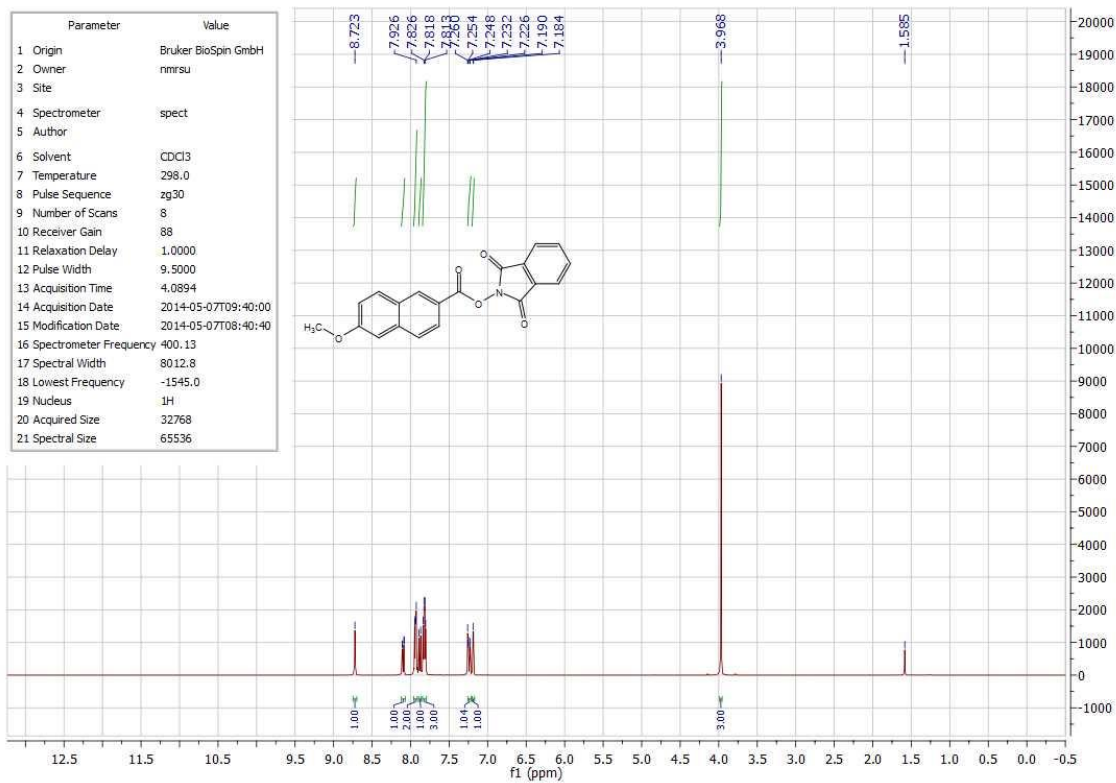
## Composto 100: 6-metoxi-2-naftoato de 4-nitrofenila

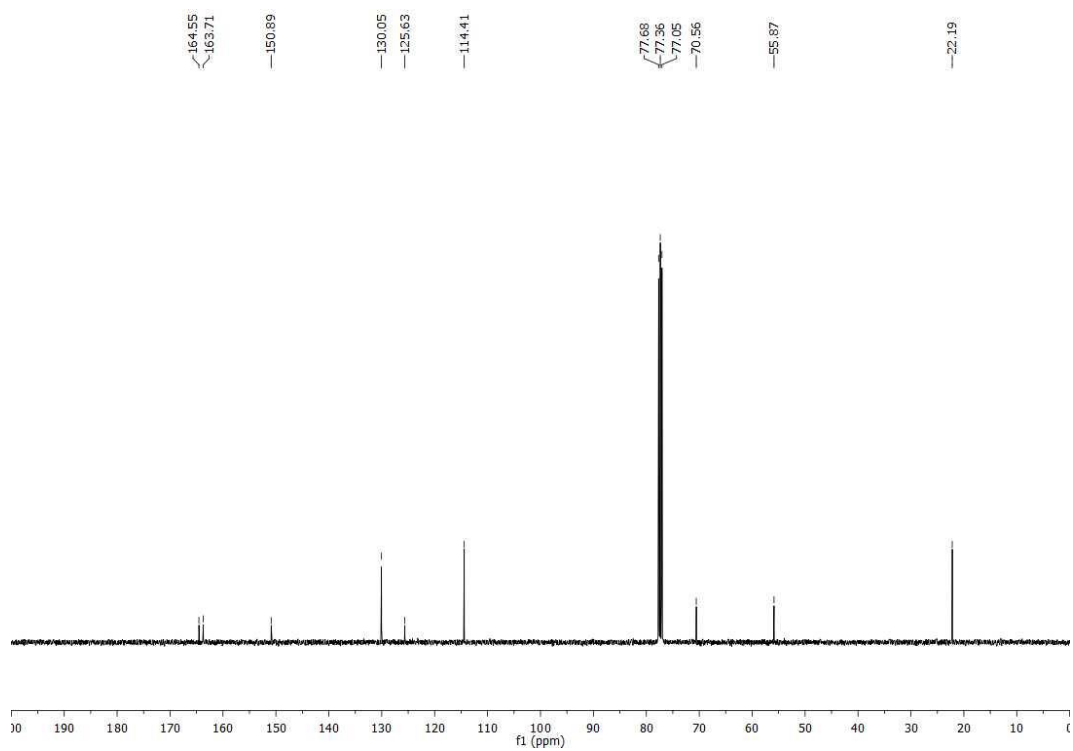
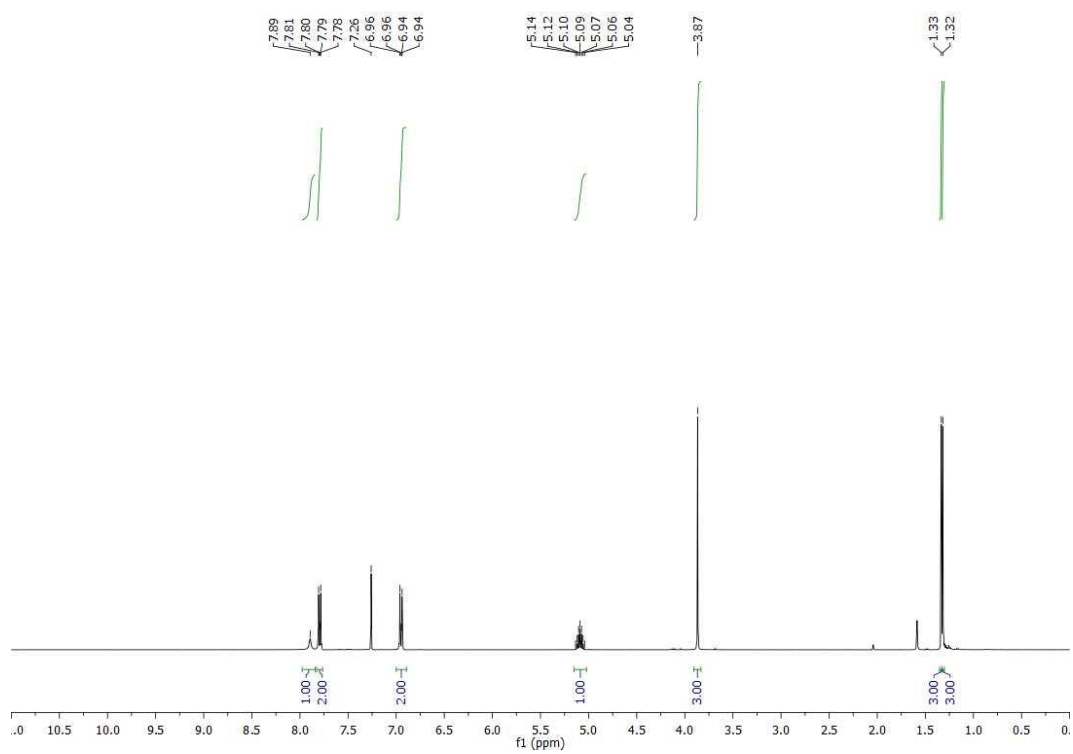


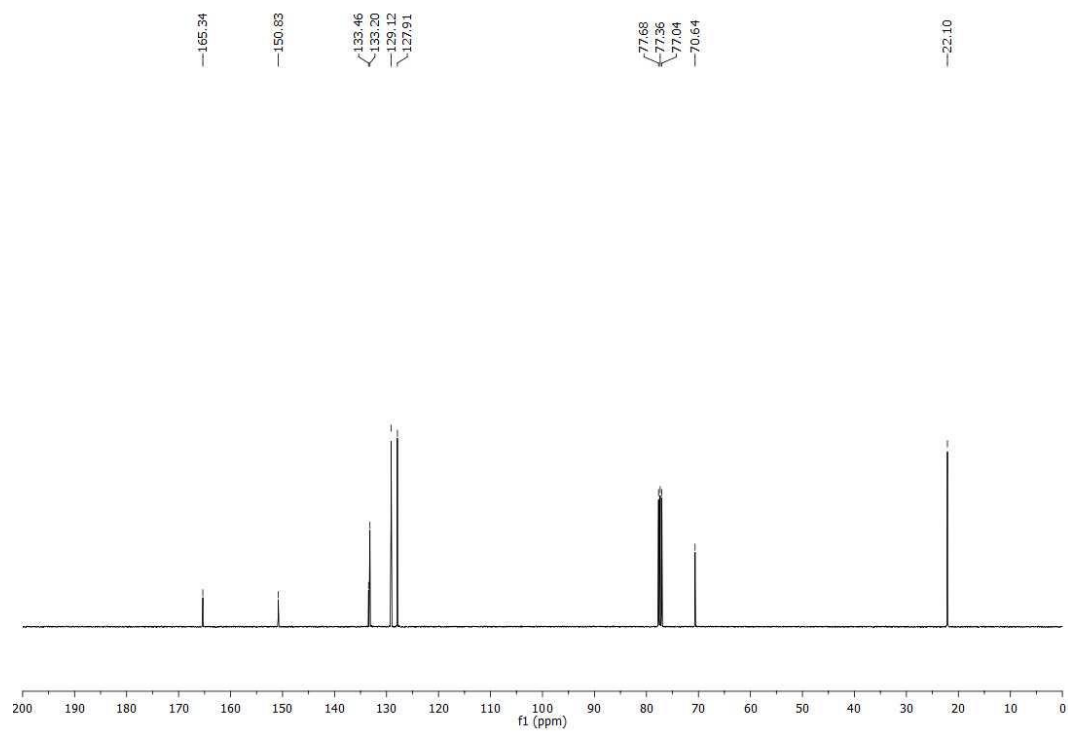
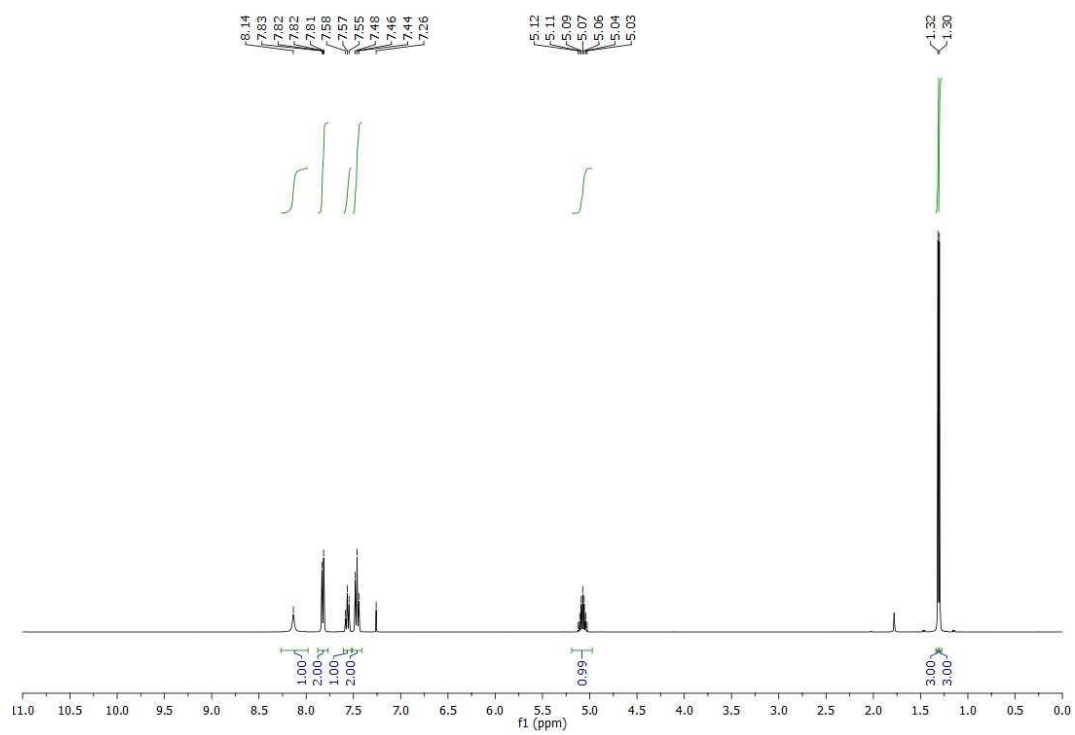
### Composto 101: 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)benzoato de 4-nitrofenila

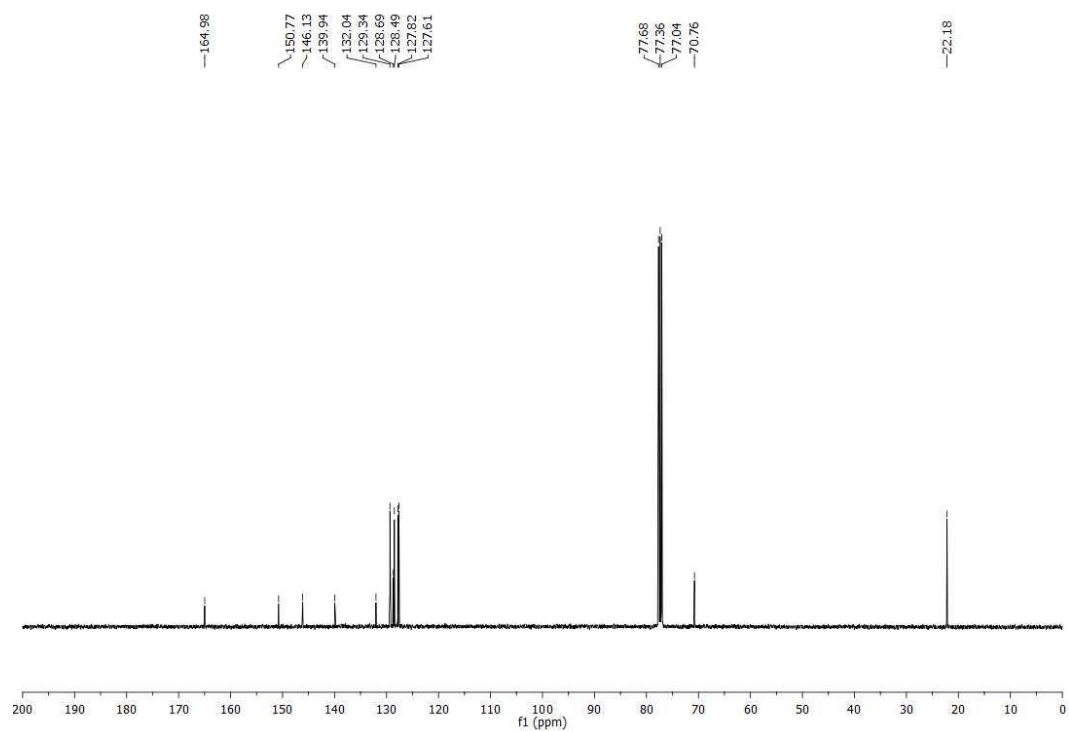
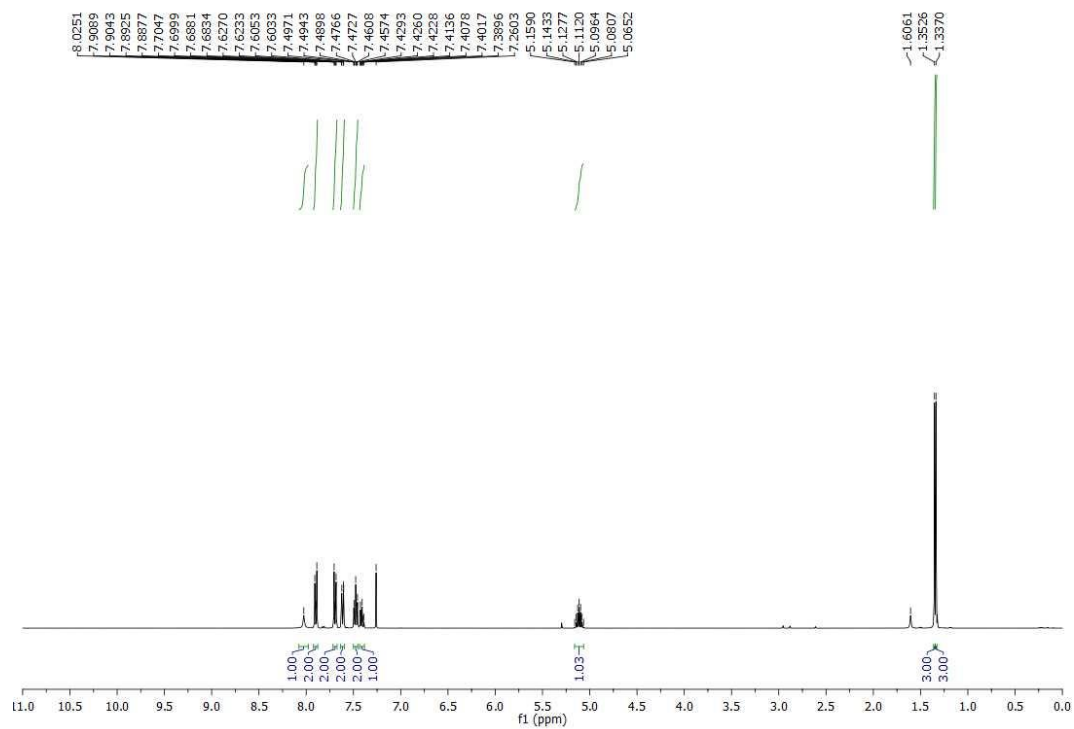


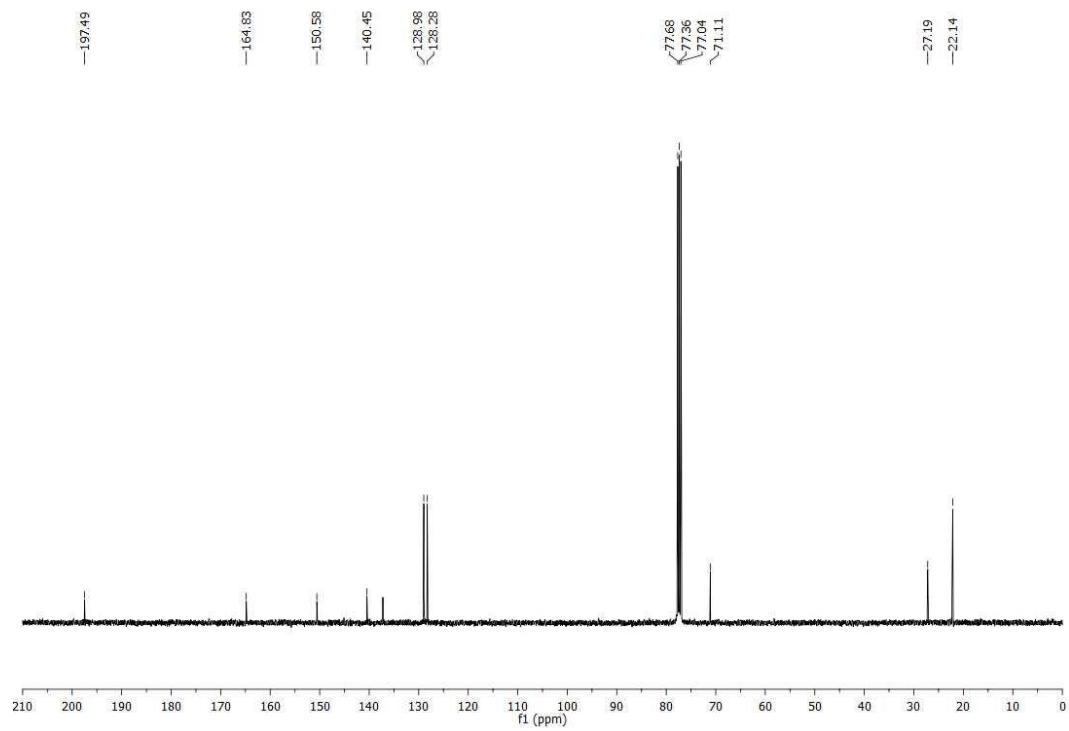
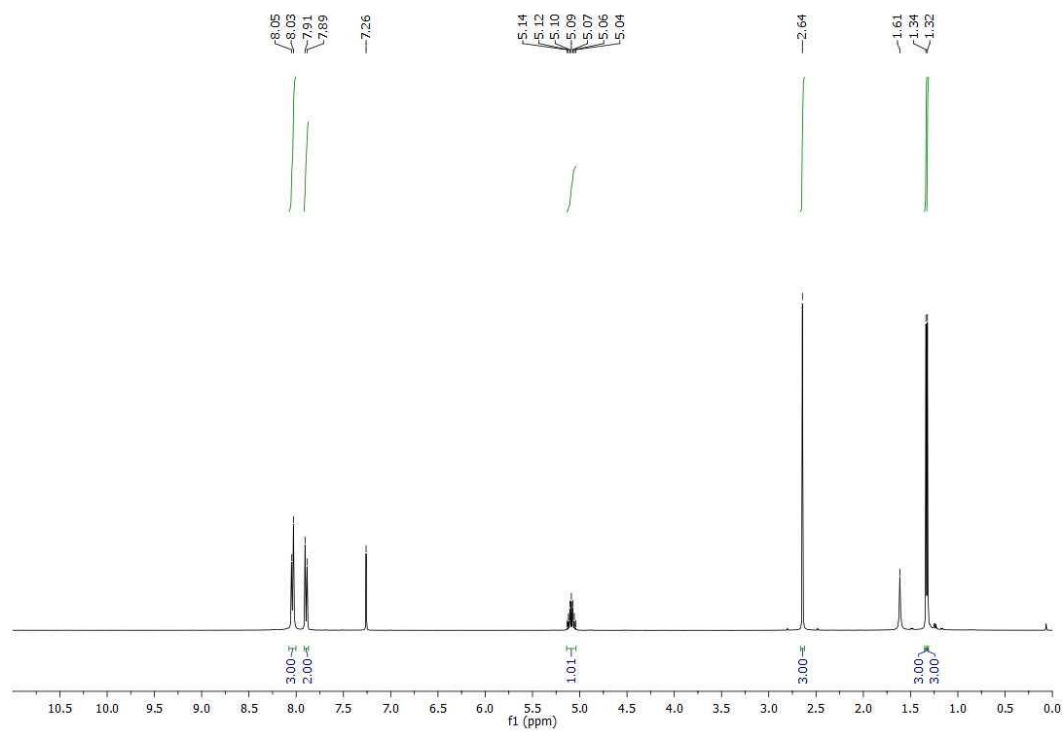
### Composto 102: 6-Metoxi-2-naftoato de 1,3-dioxoisindolin-2-ila

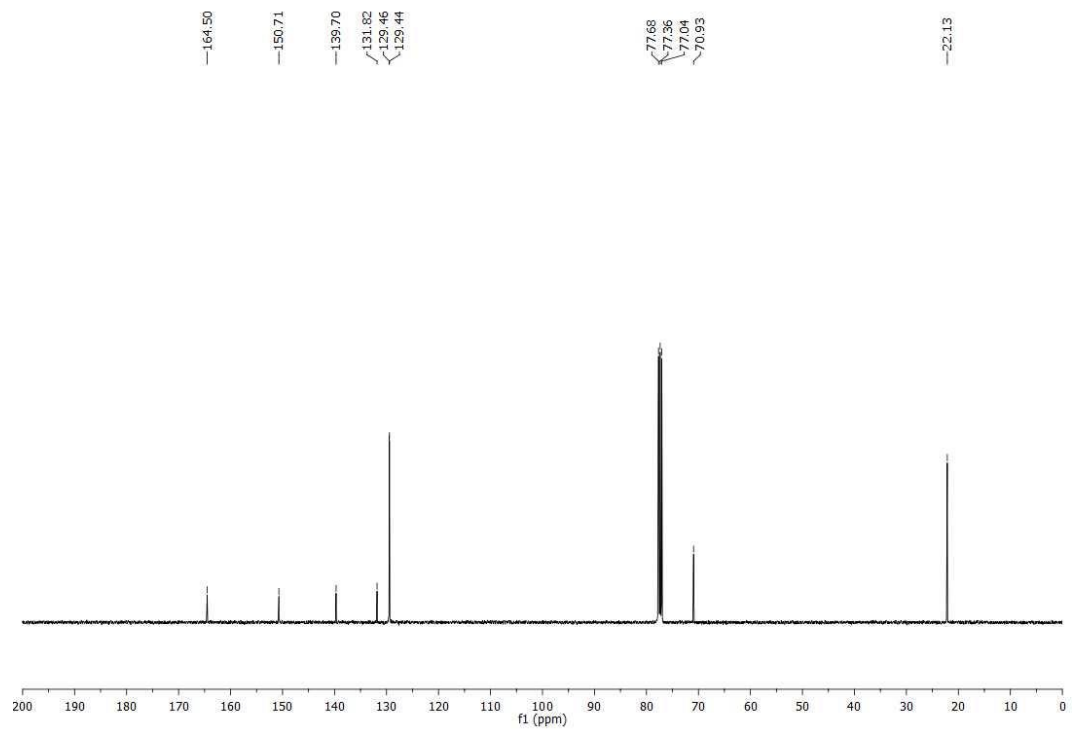
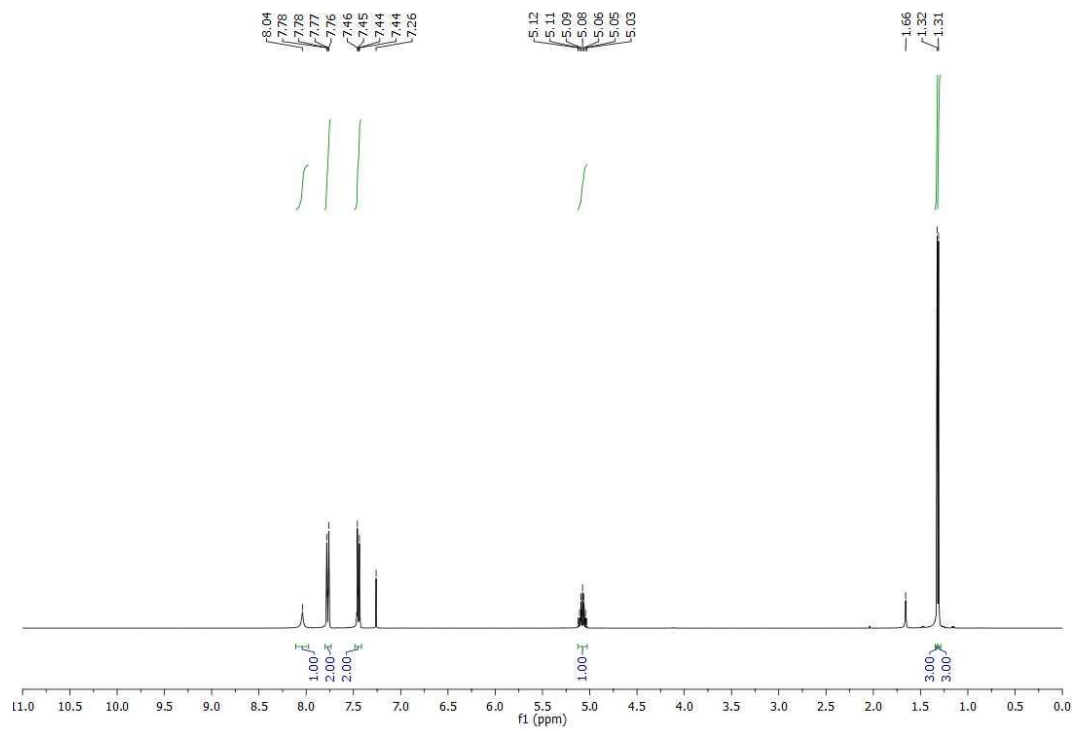


**Composto 105: N-4-metoxibenzoilcarbamato de isopropila**

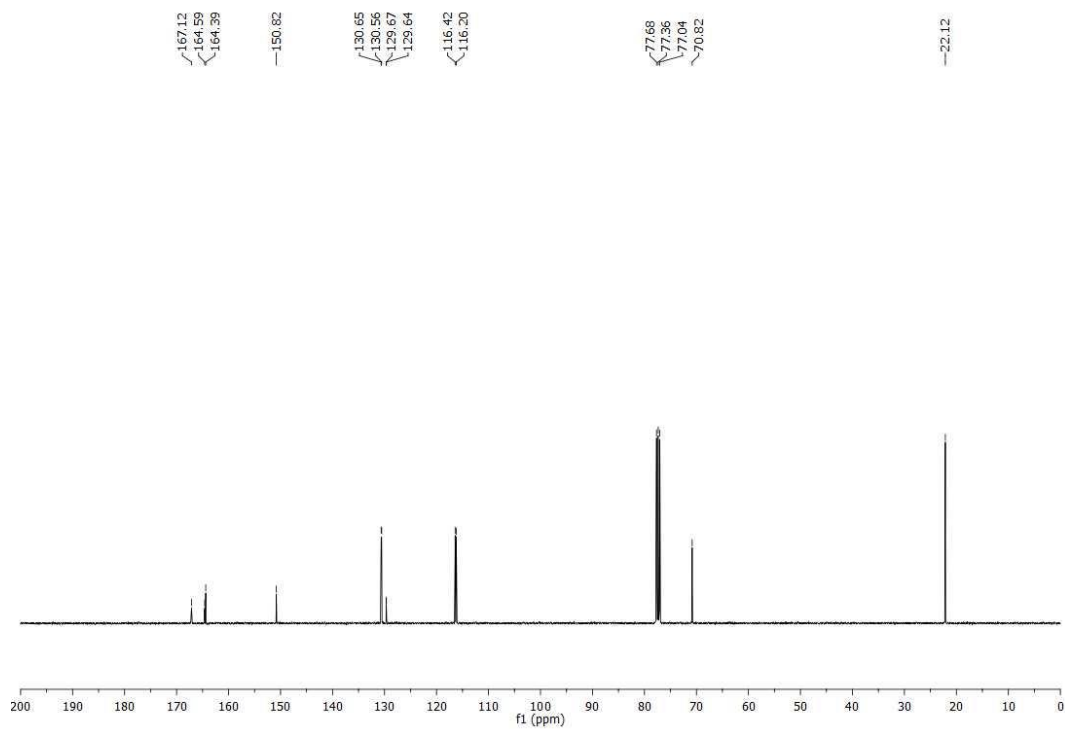
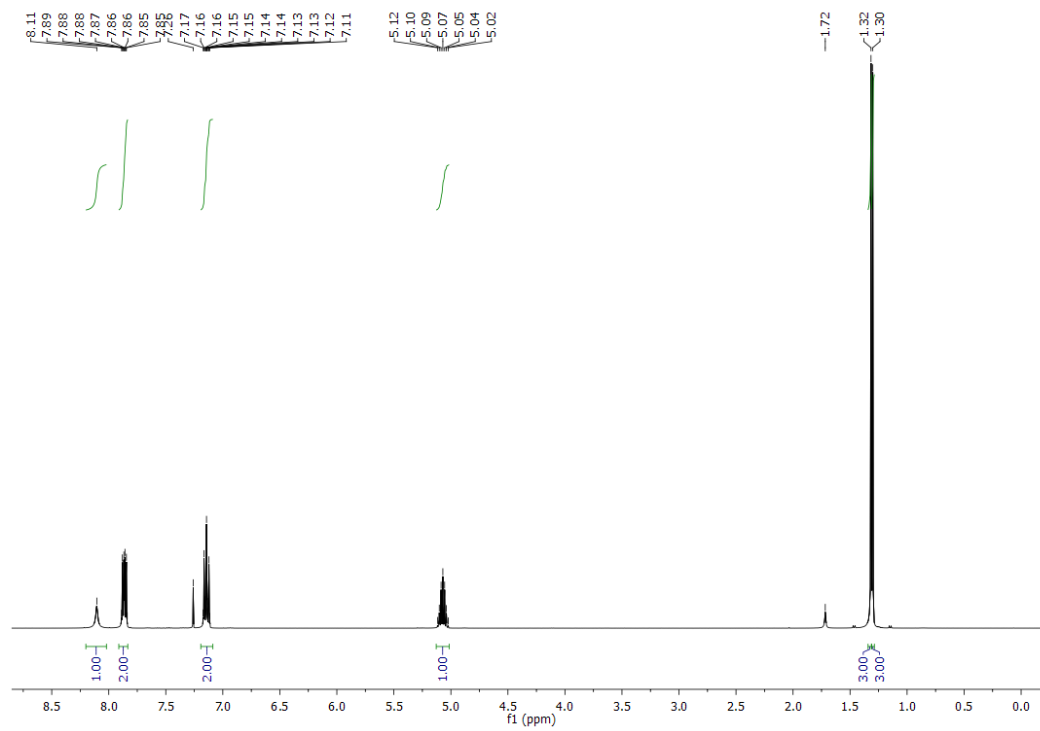
**Composto 106: *N*-benzoilcarbamato de isopropila**

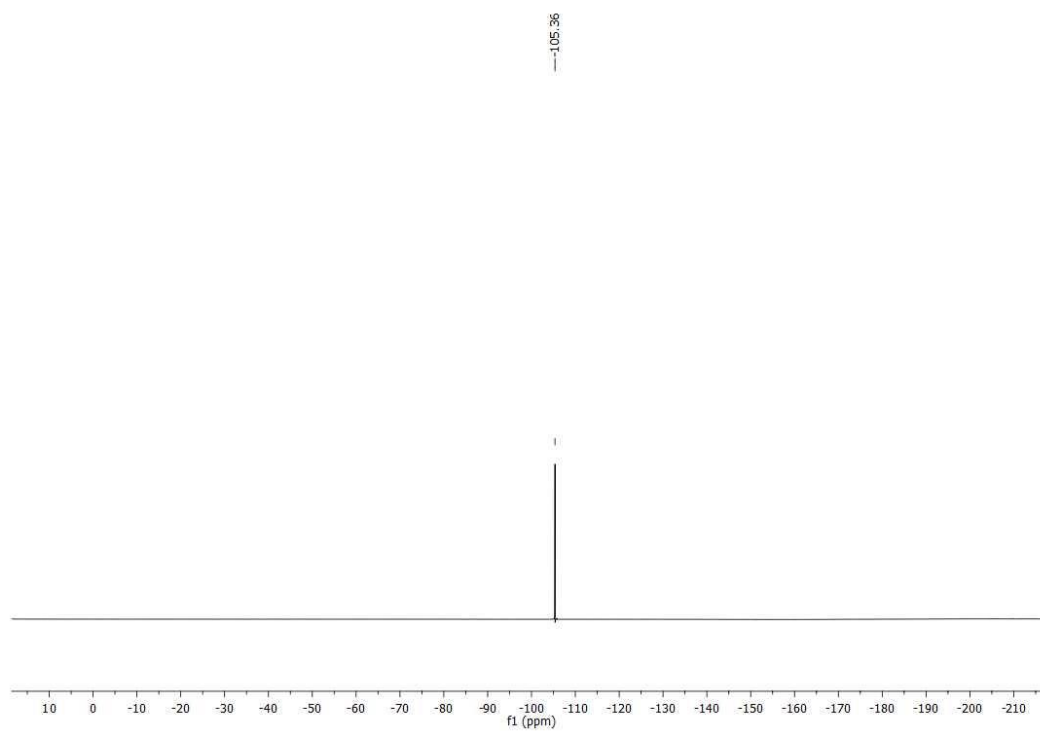
**Composto 107: N-bifenilcarbonilcarbamato de isopropila**

**Composto 108: N-4-Acetilbenzoilcarbamato de isopropila**

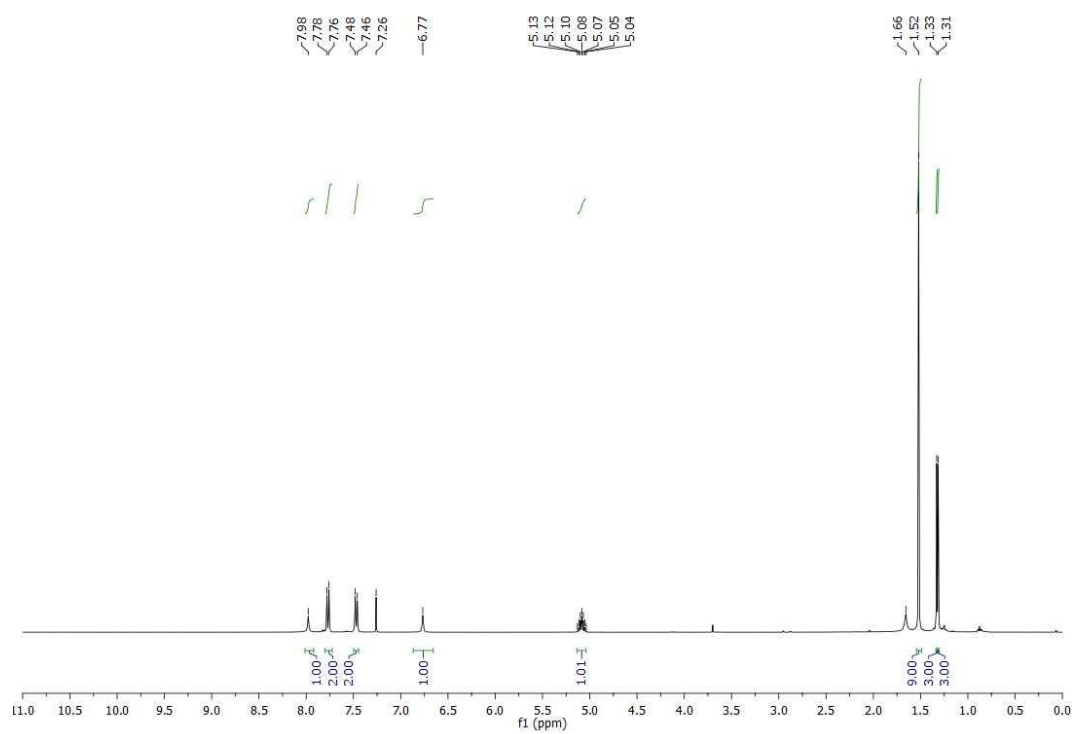
**Composto 109: N-4-clorobenzoilcarbamato de isopropila**

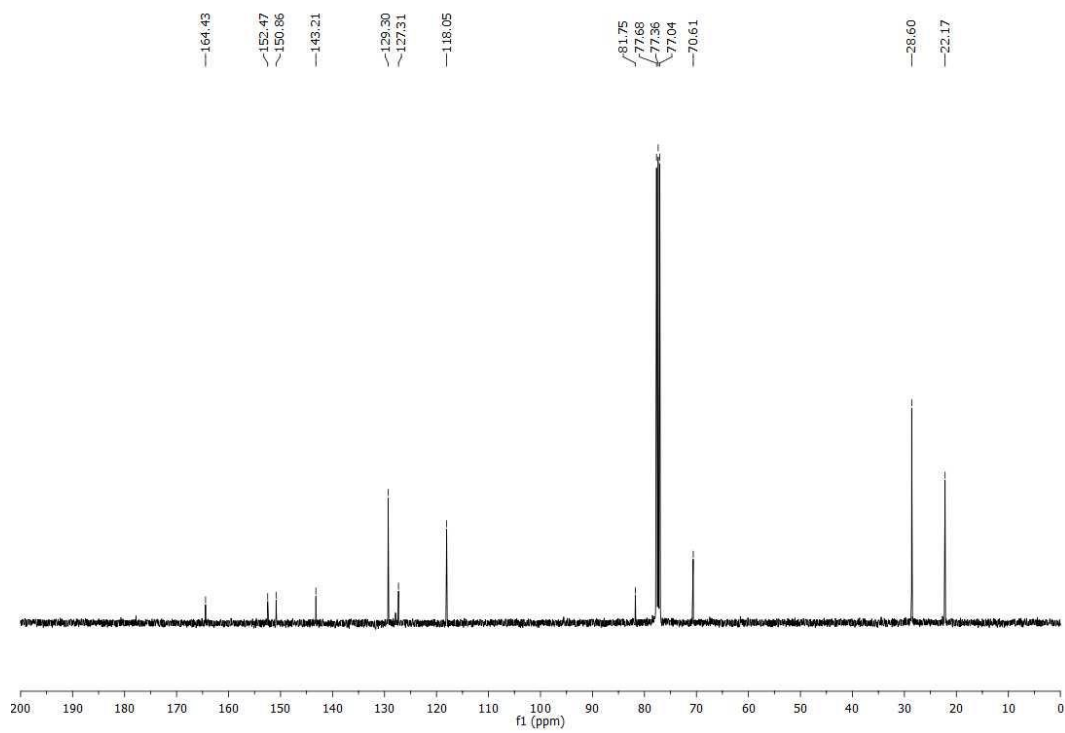


**Composto 110: N-4-Fluorbenzoilcarbamato de isopropila**

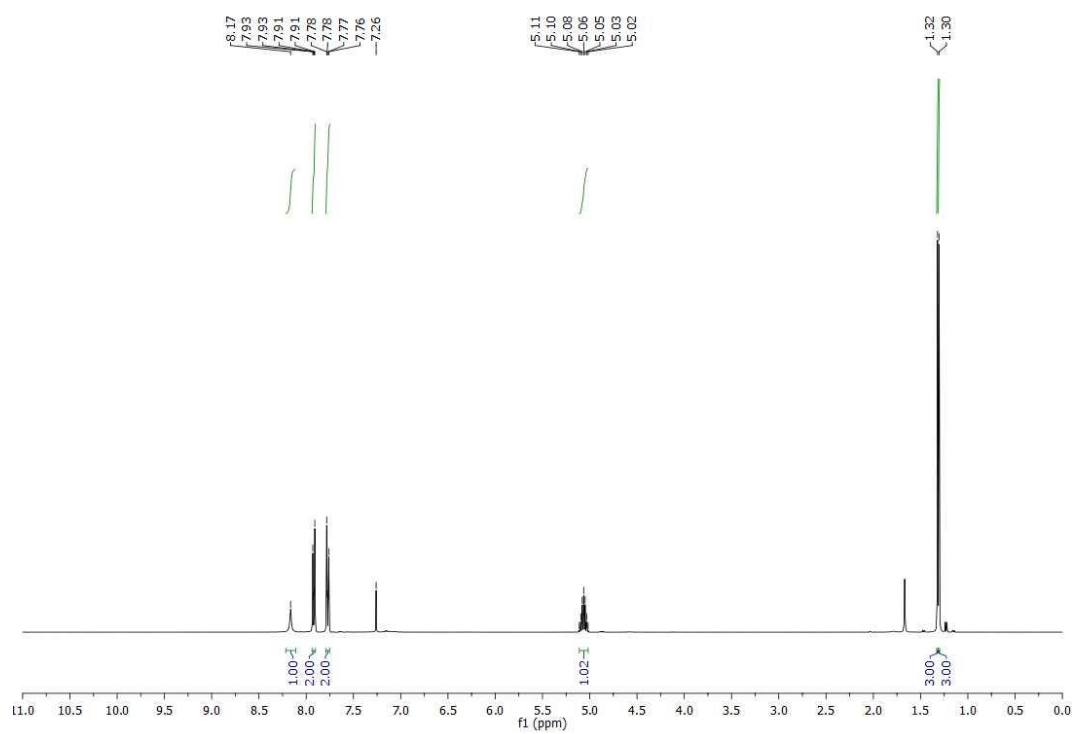


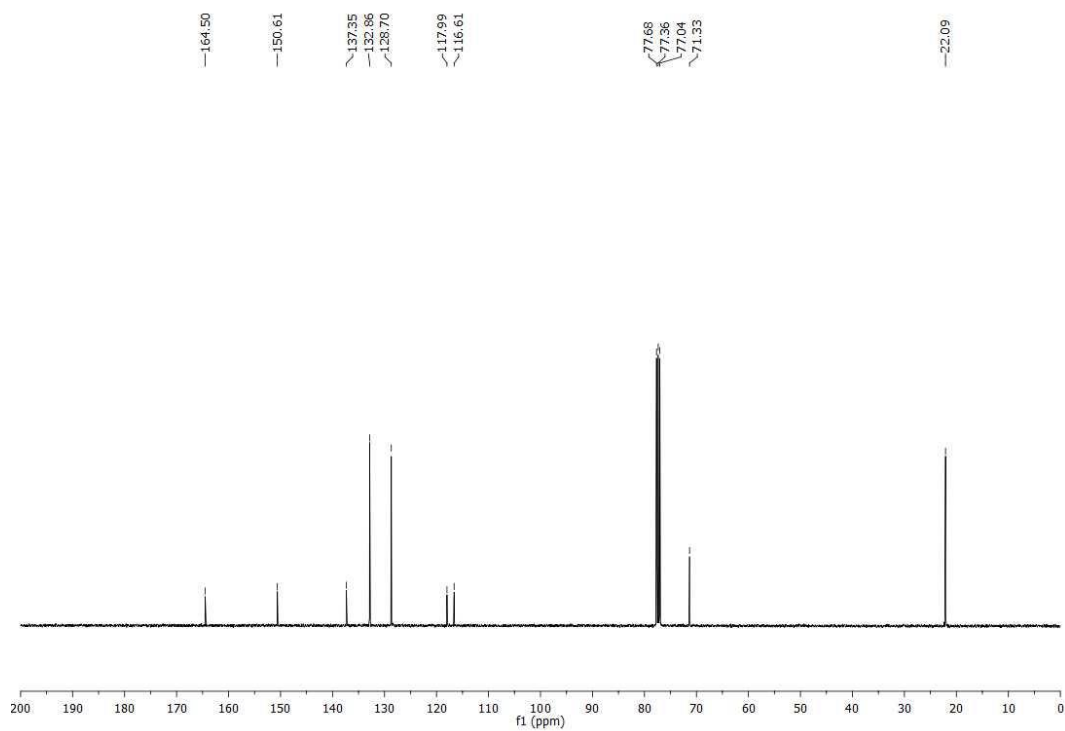
**Composto 111: N-4-(*tert*-butoxycarbonilamino)benzoilcarbamato de isopropila**



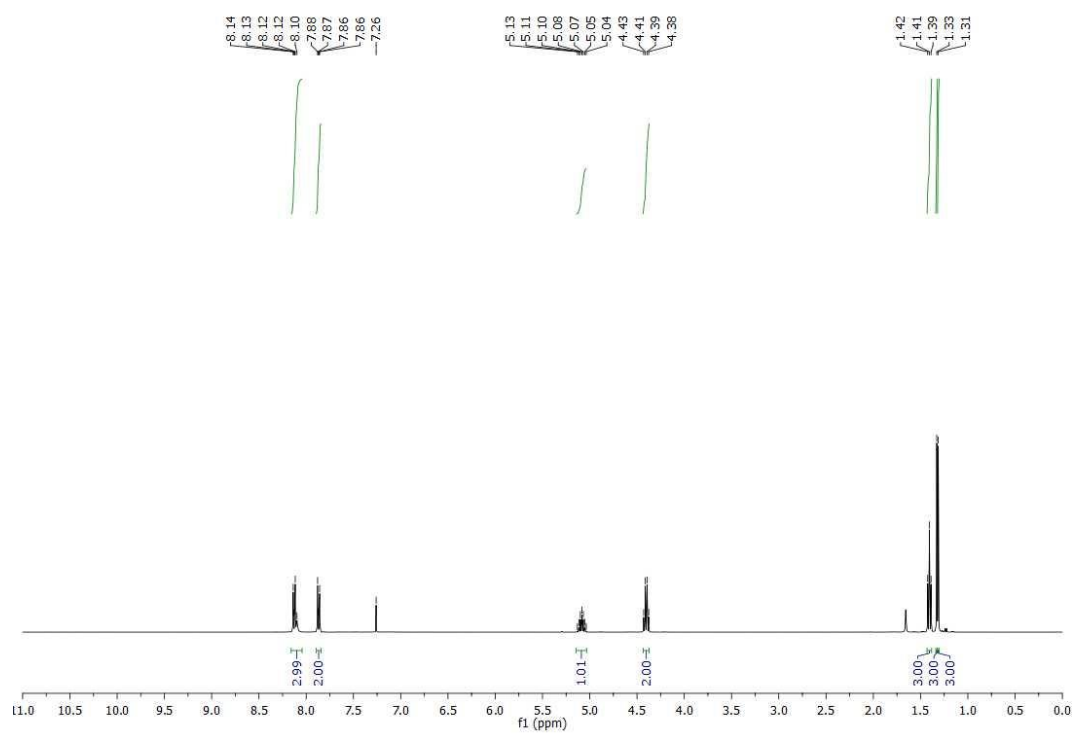


### Composto 112: 4-Cianobenzoilcarbamato de isopropila

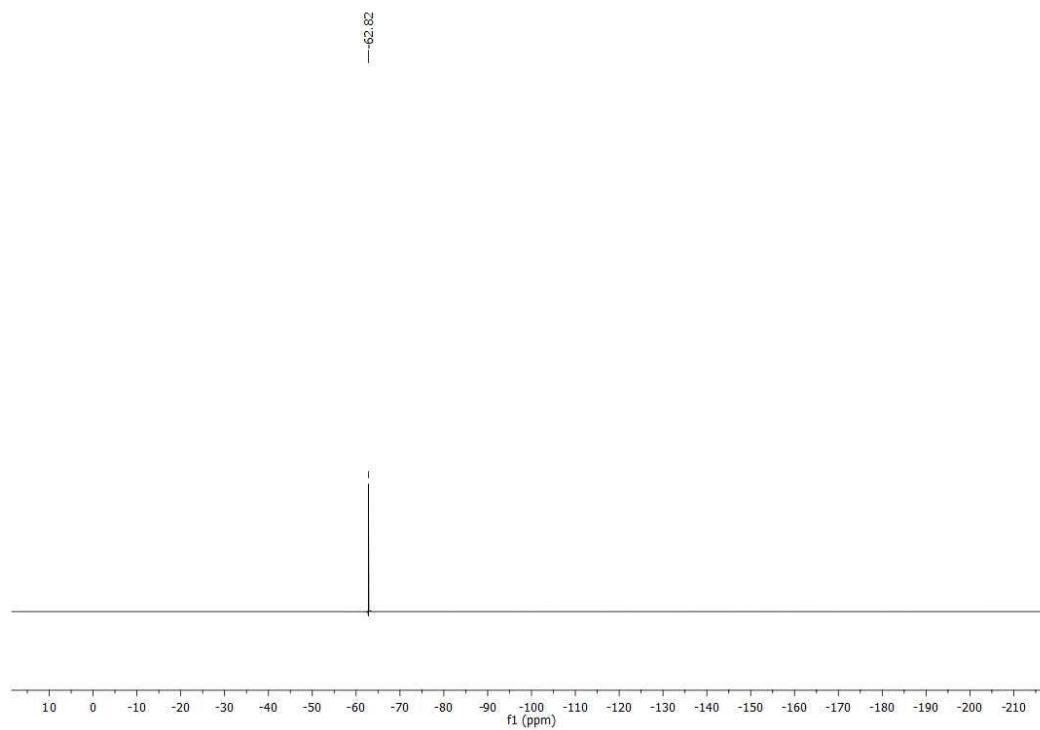
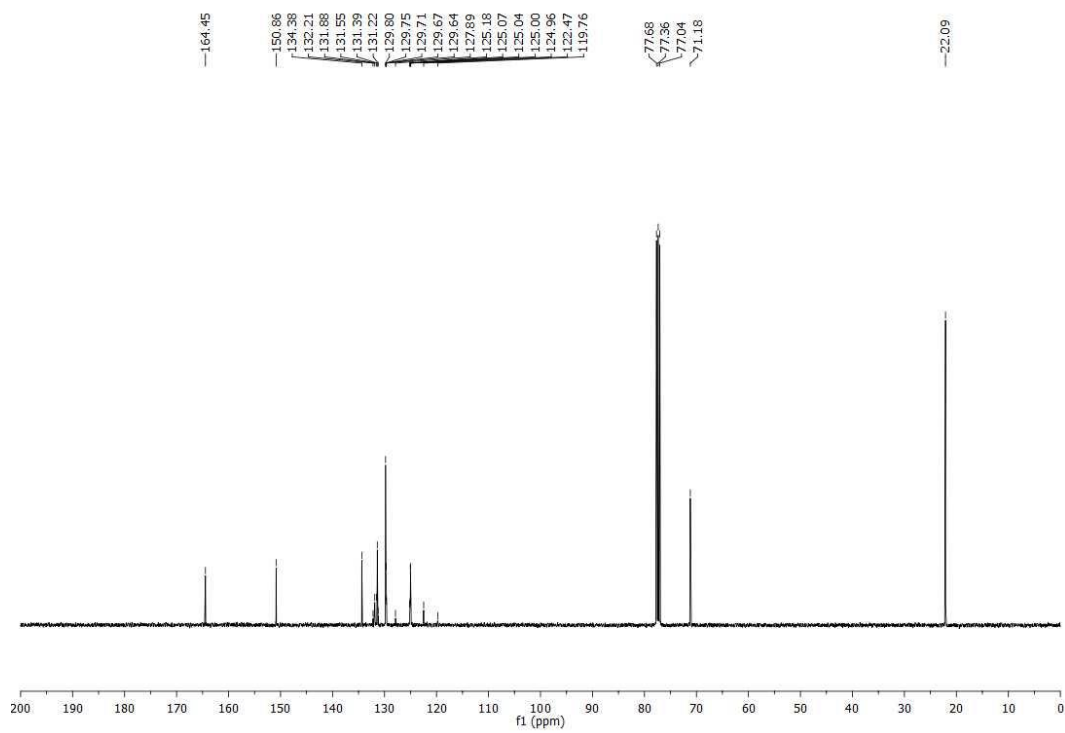


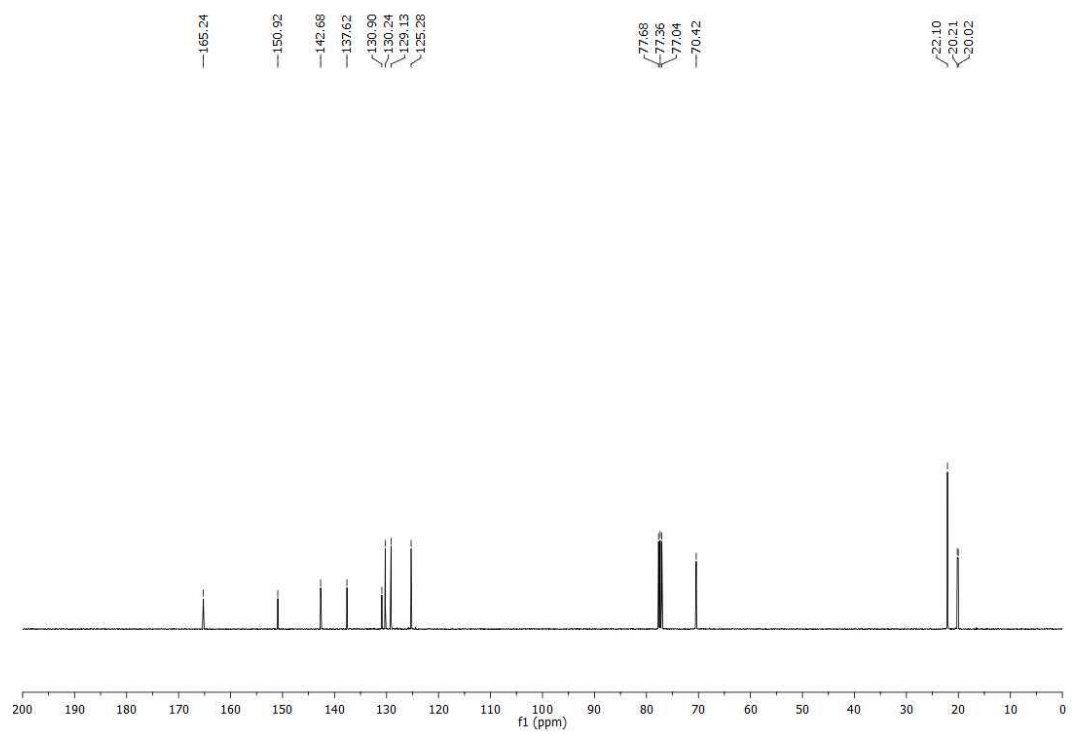
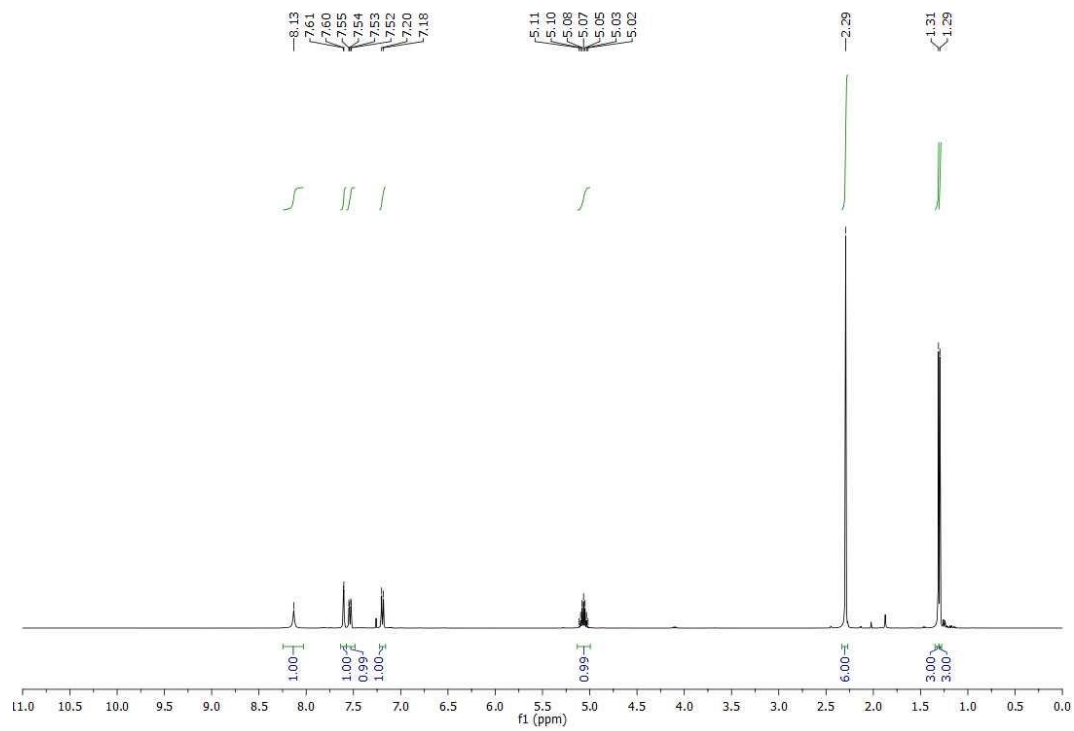


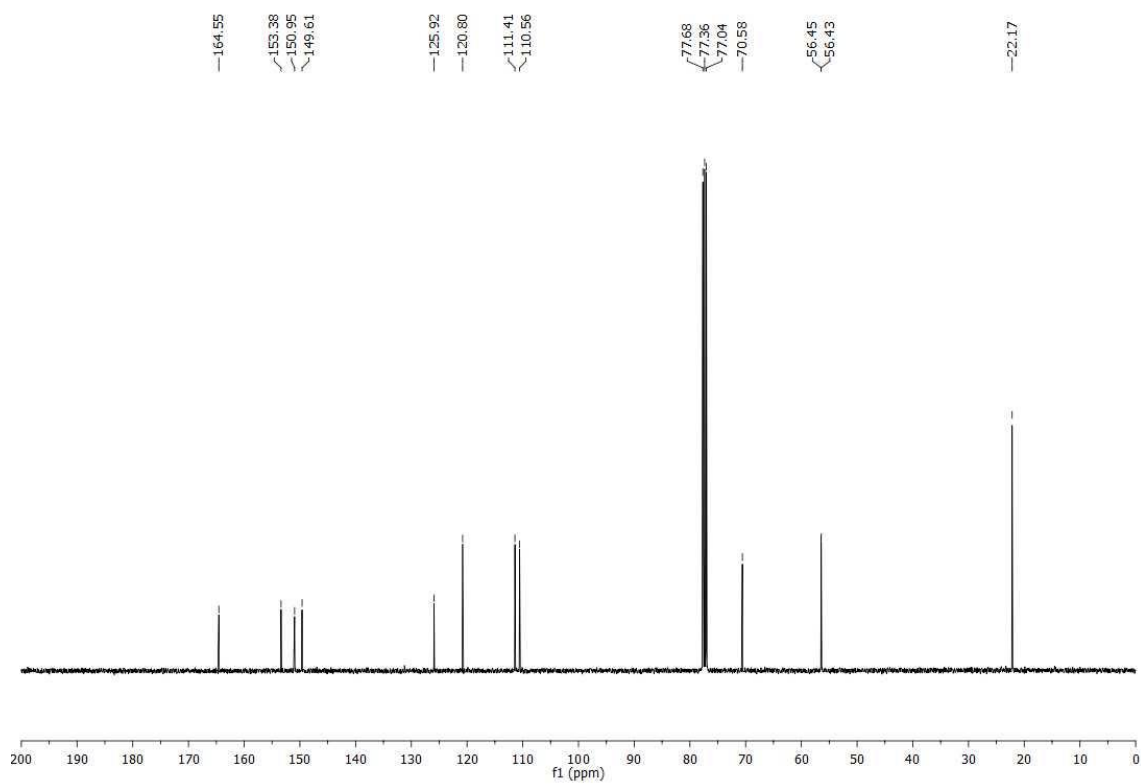
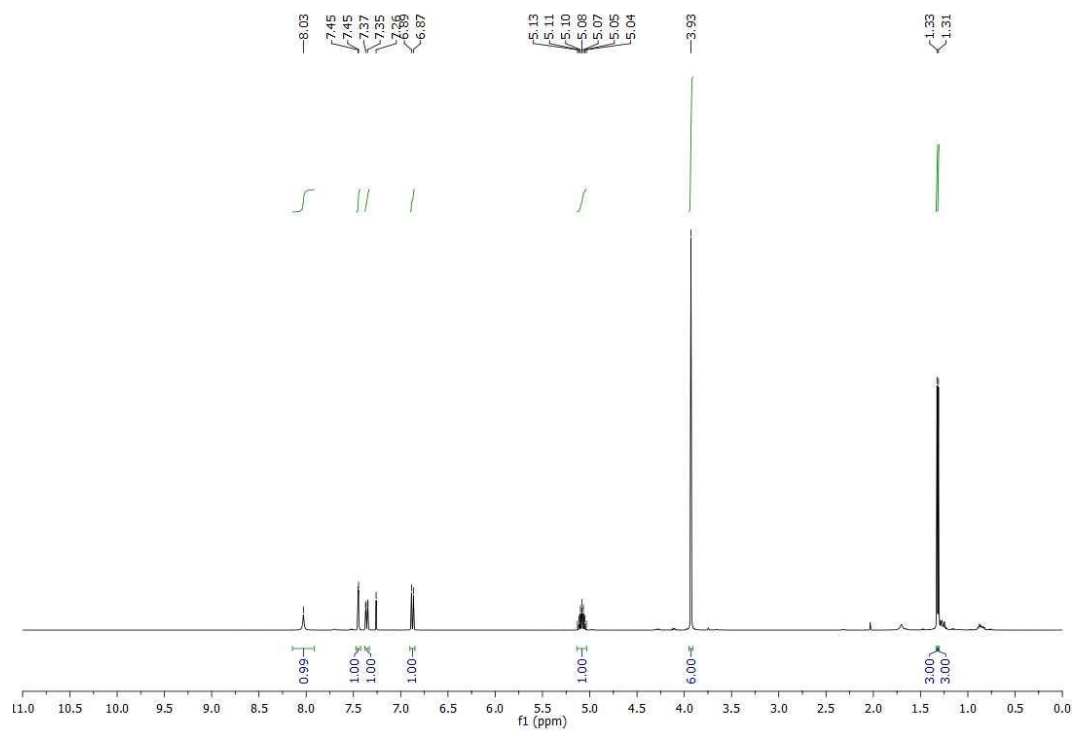
### Composto 113: 4-(Isopropoxycarbonyl)benzoato de etila



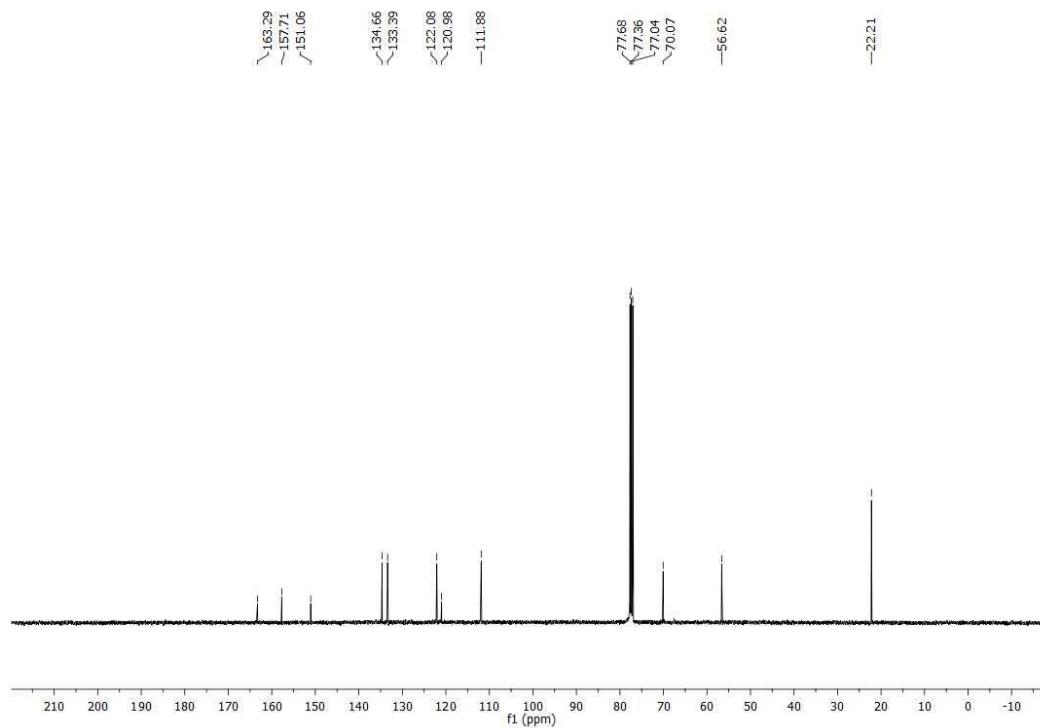
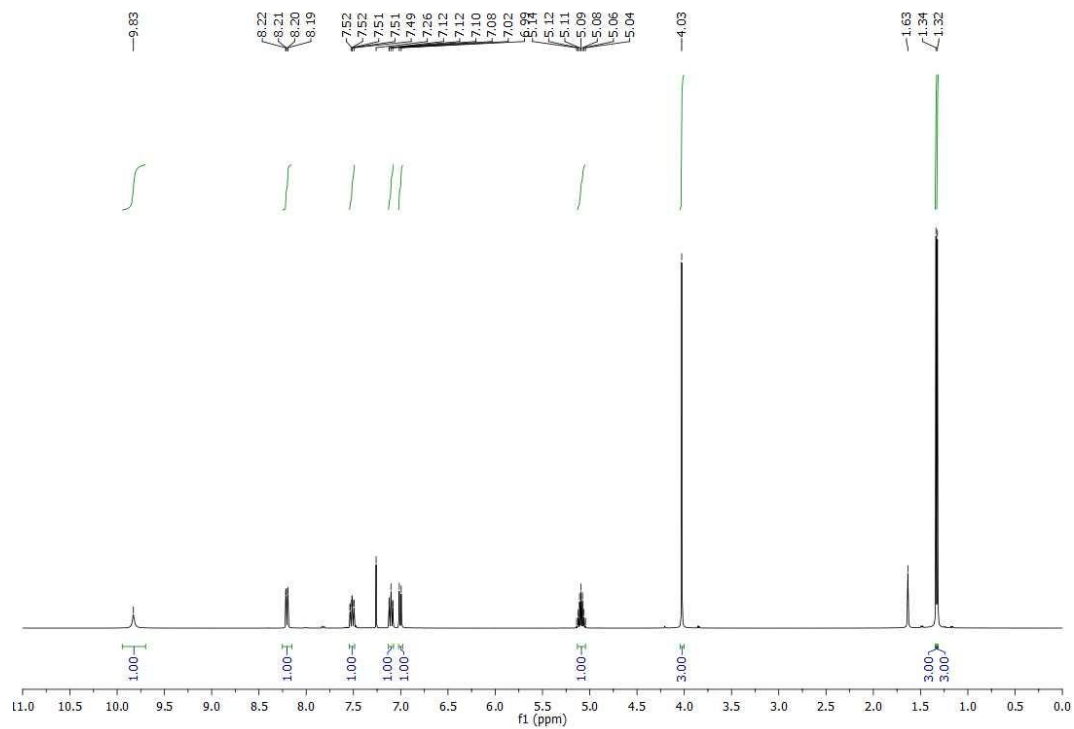


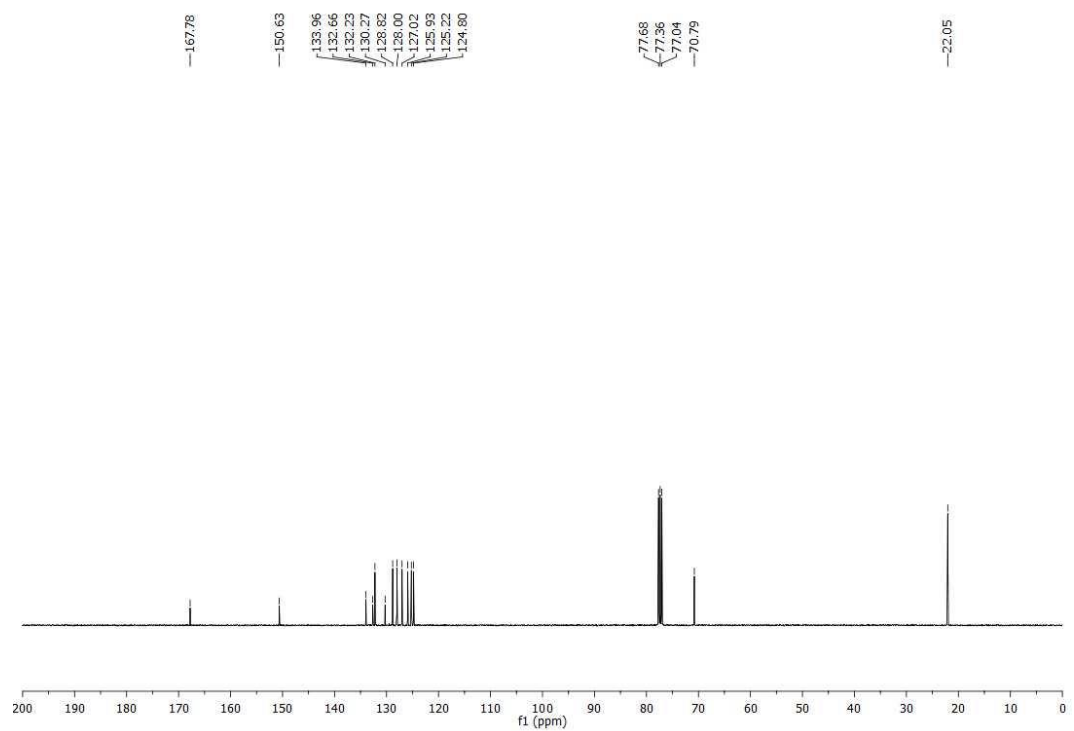
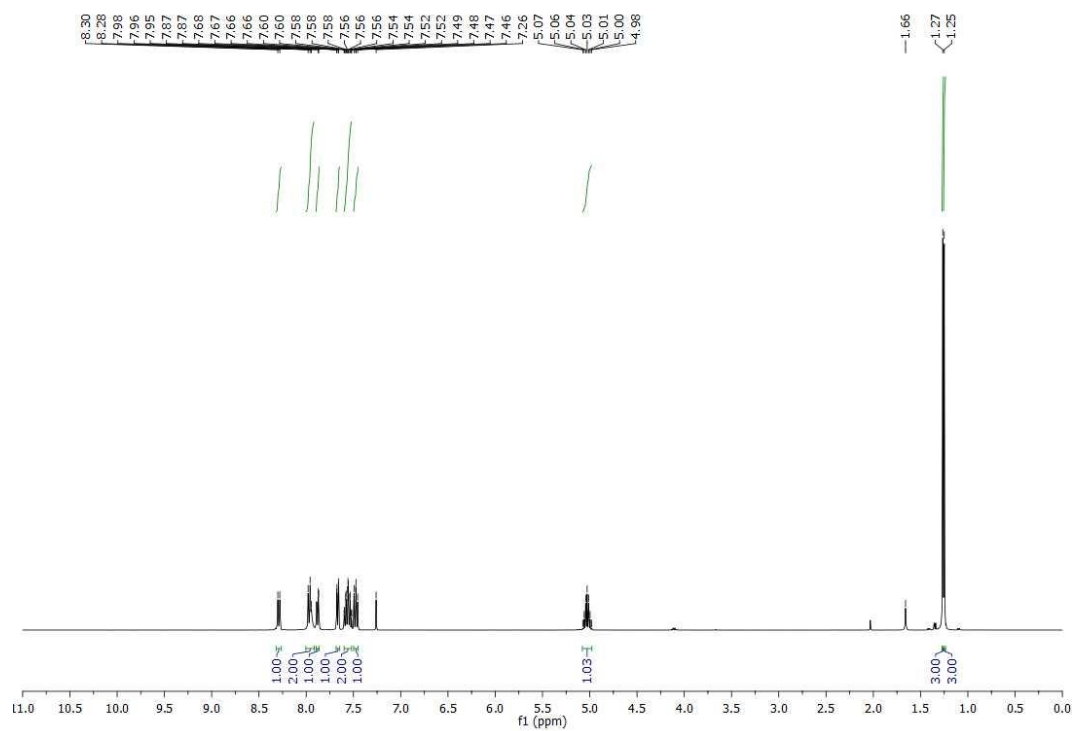


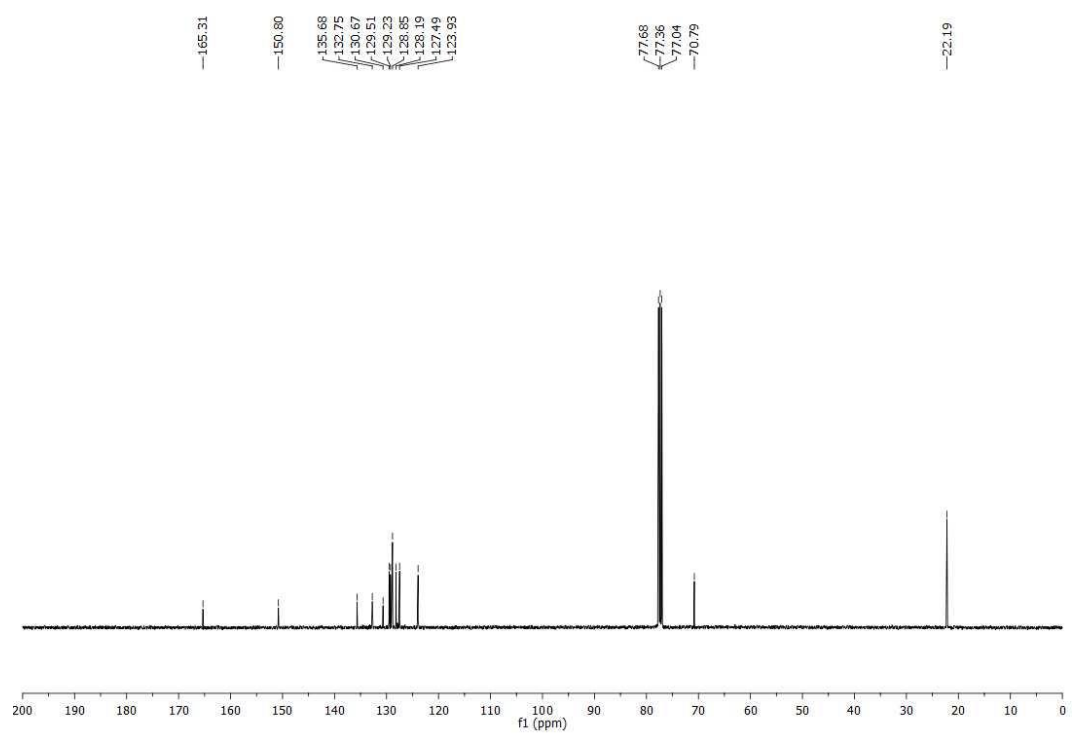
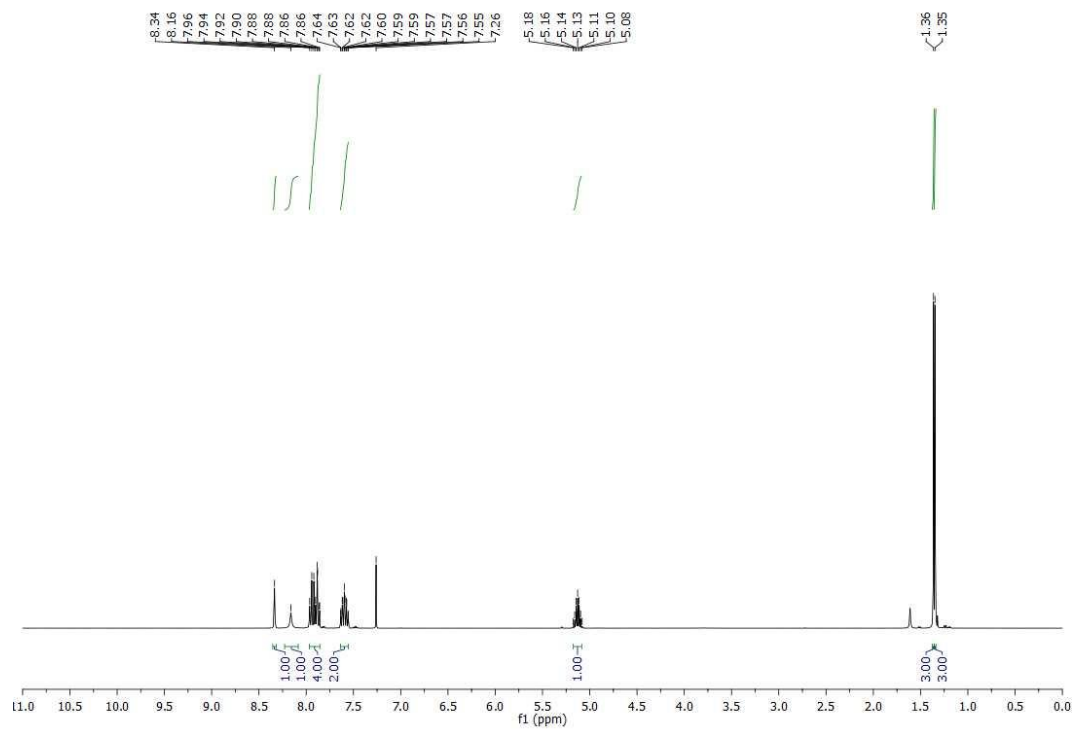
**Composto 115: N-3,4-dimetilbenzoilcarbamato de isopropila**

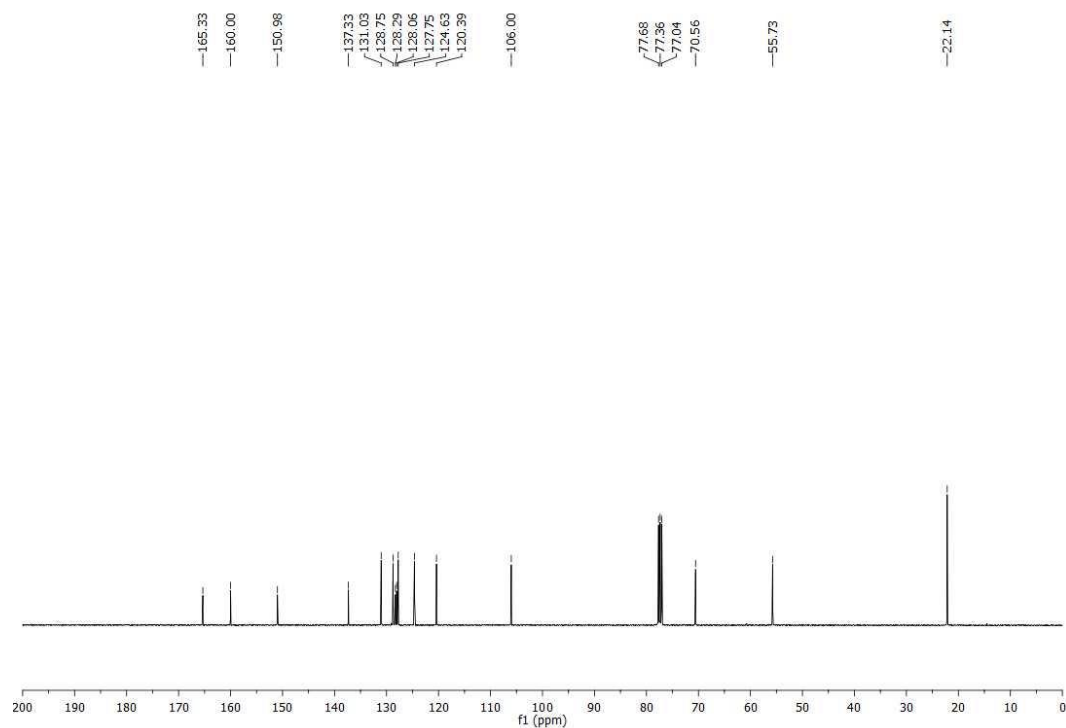
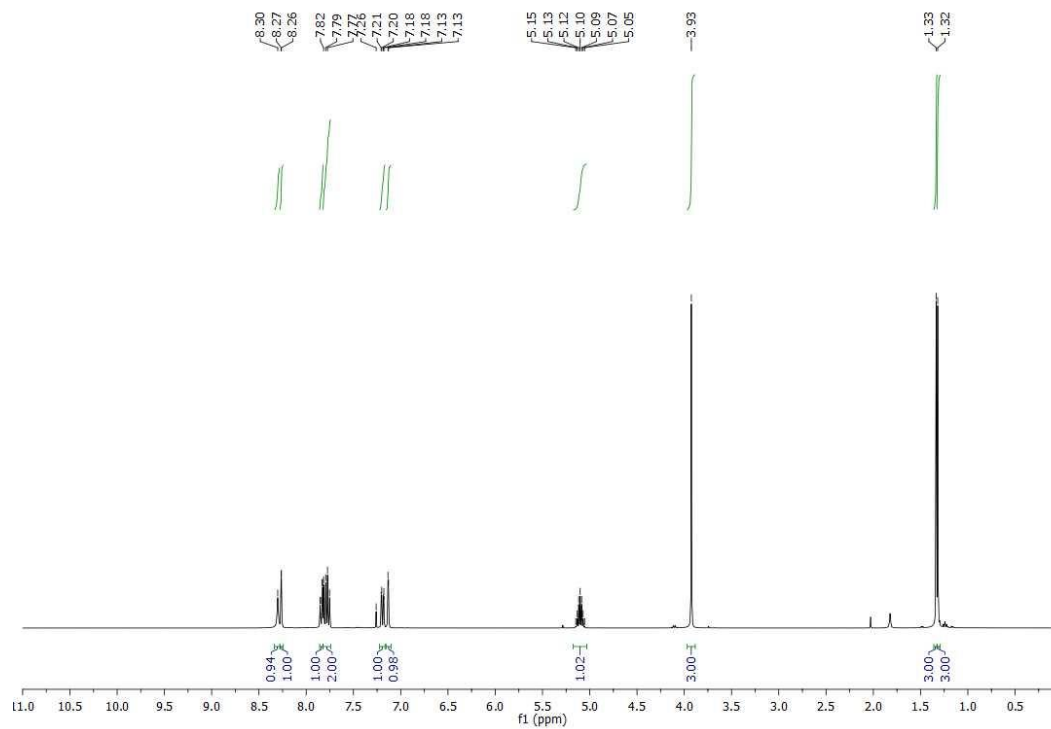
**Composto 116: N-3,4-dimetilbenzoilcarbamato de isopropila**

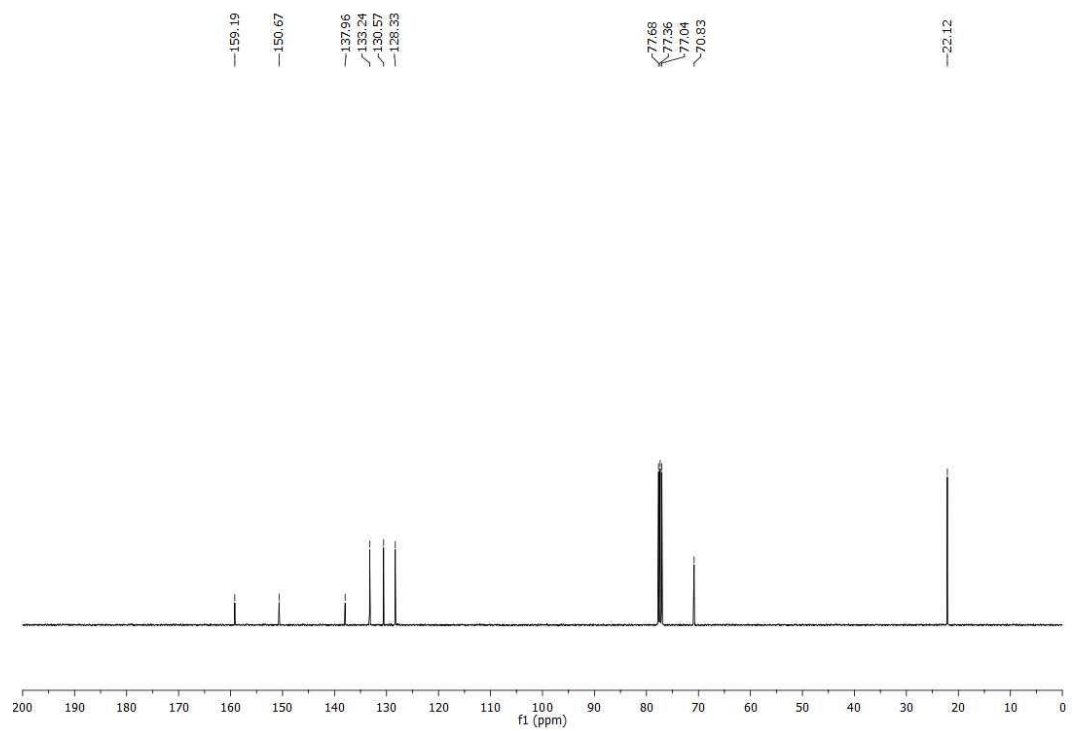
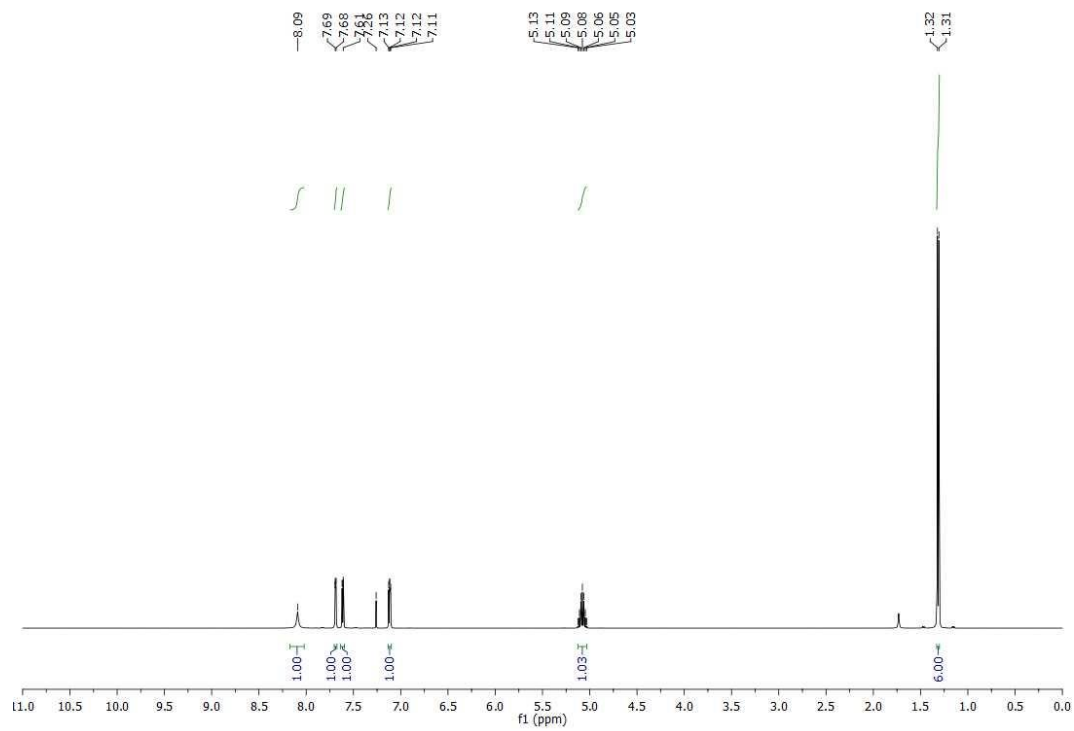


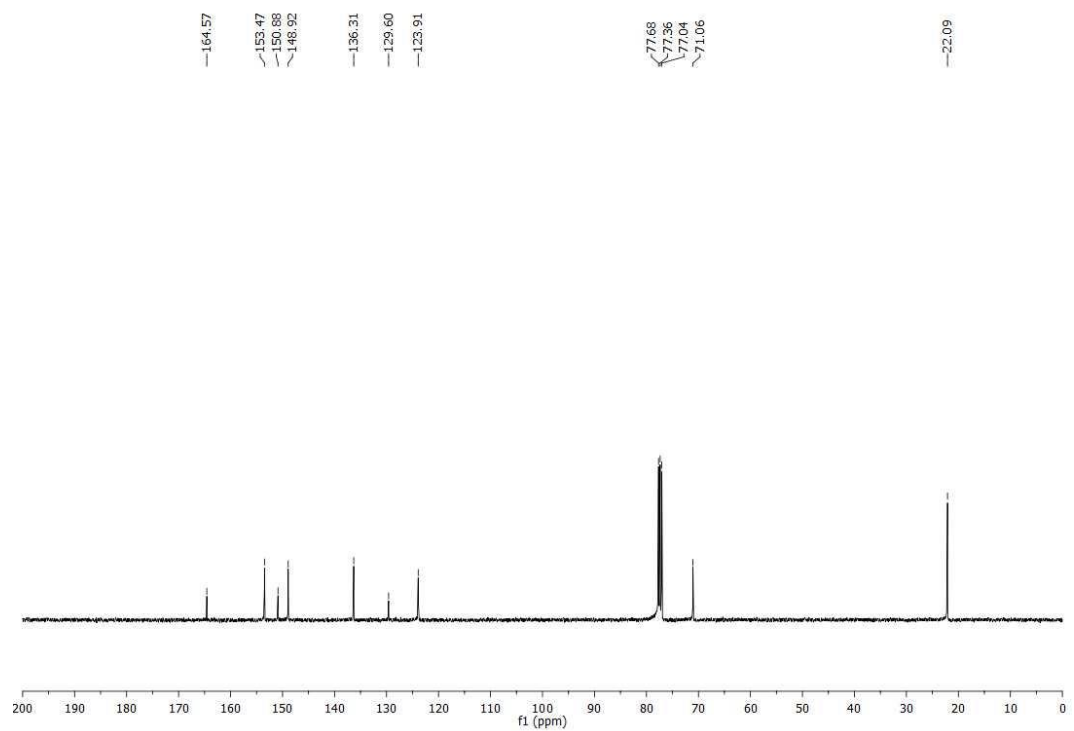
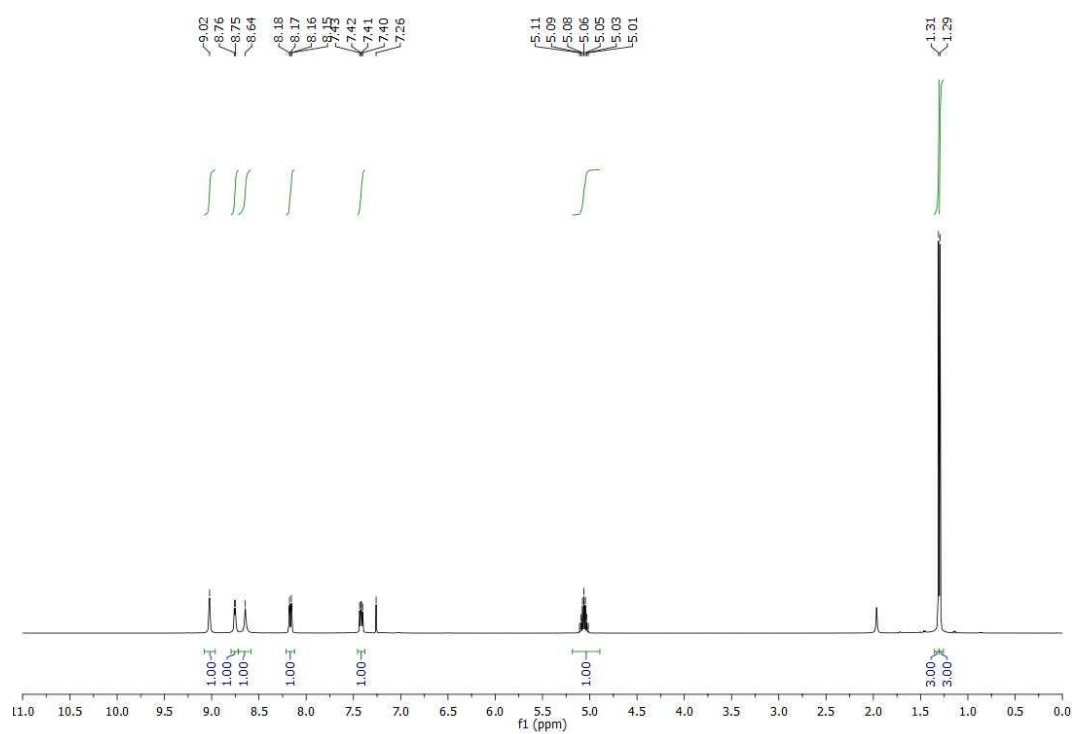
**Composto 117: N-2-metilbenzoilcarbamato de isopropila**

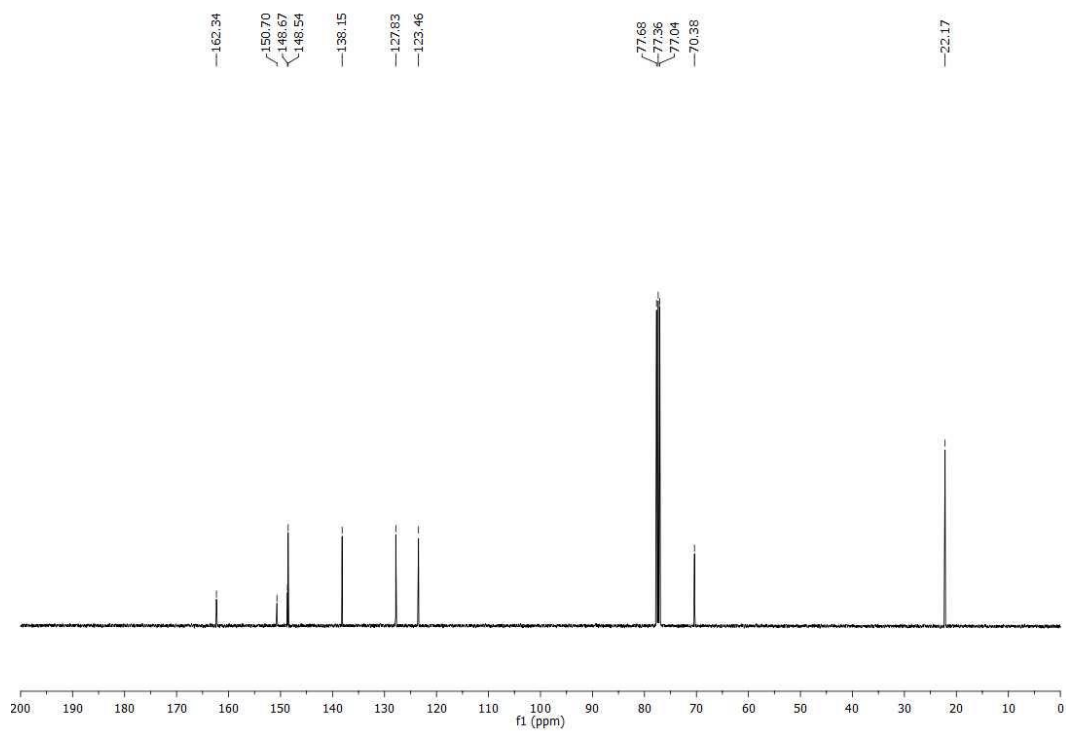
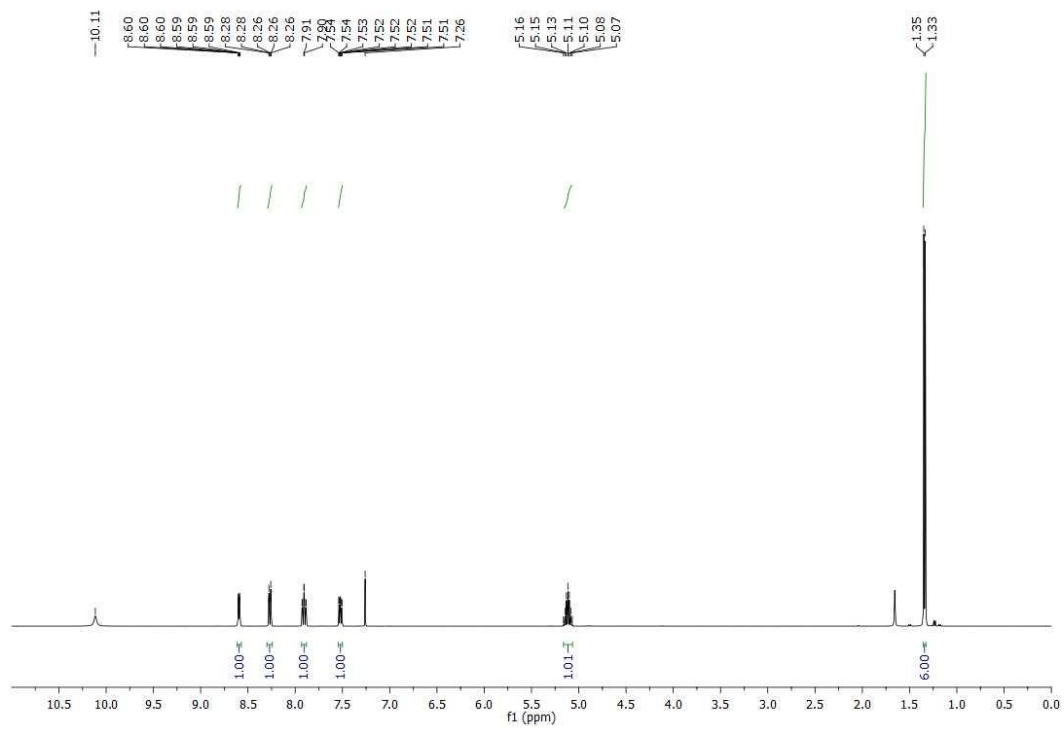
**Composto 118: *N*-1-naftoilcarbamato de isopropil**

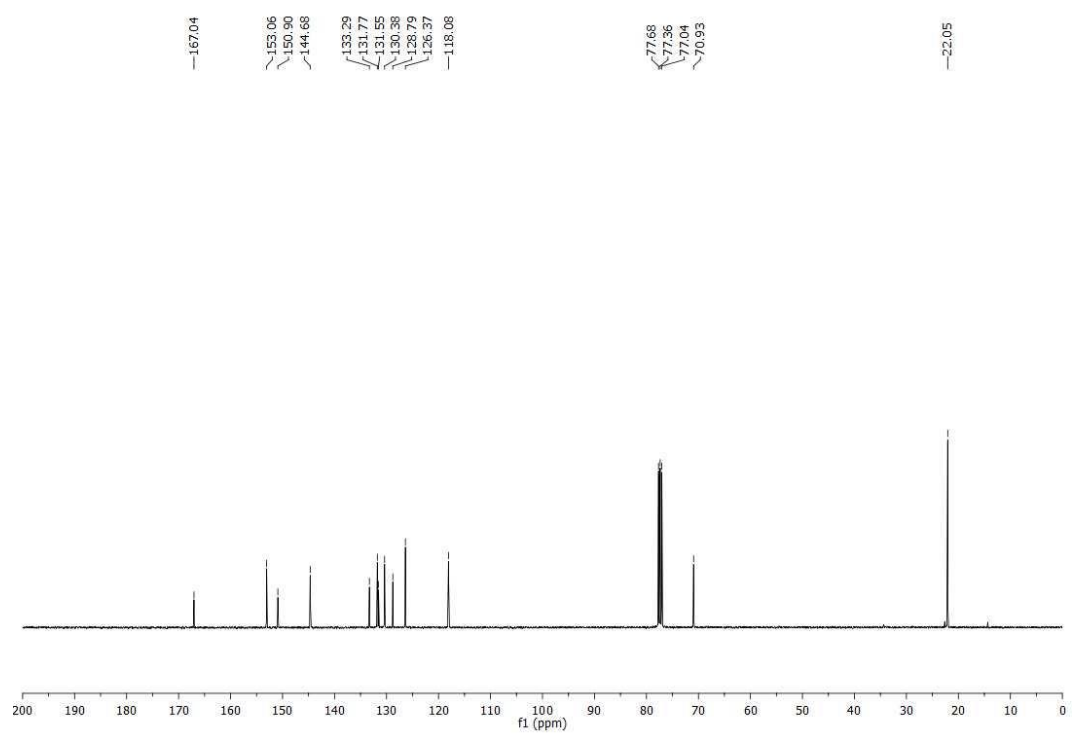
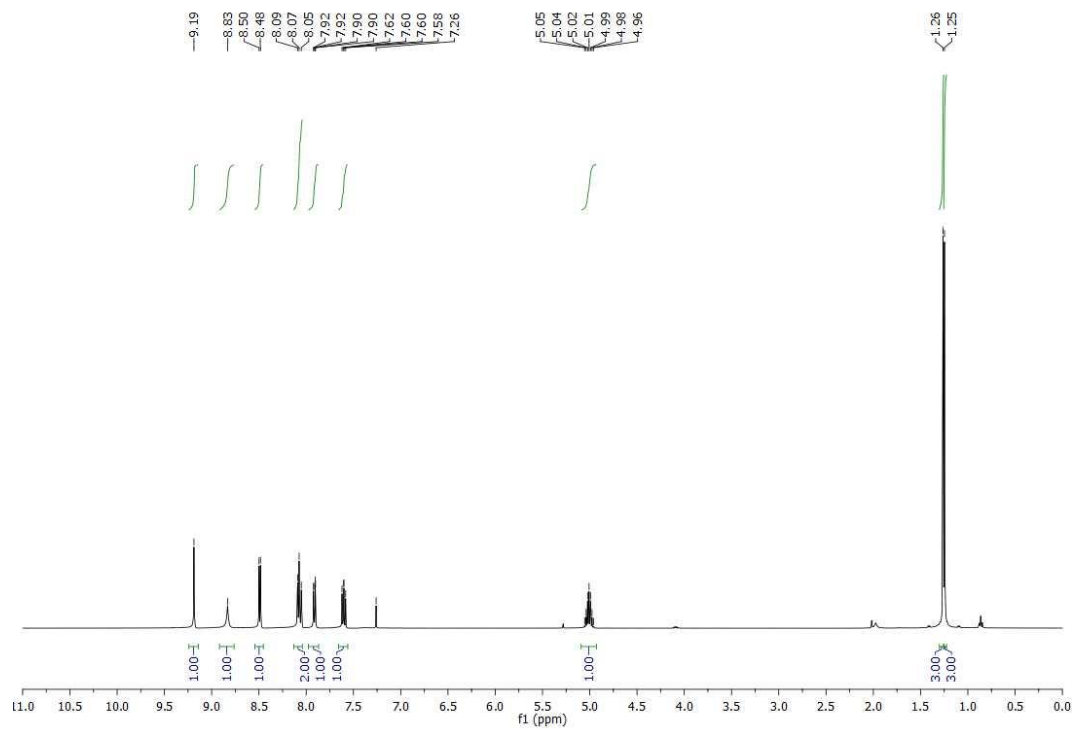
**Composto 119: N-2-naftoilcarbamato de isopropila**

**Composto 120: 6-metoxi-2-naftoilcarbamato de isopropila**

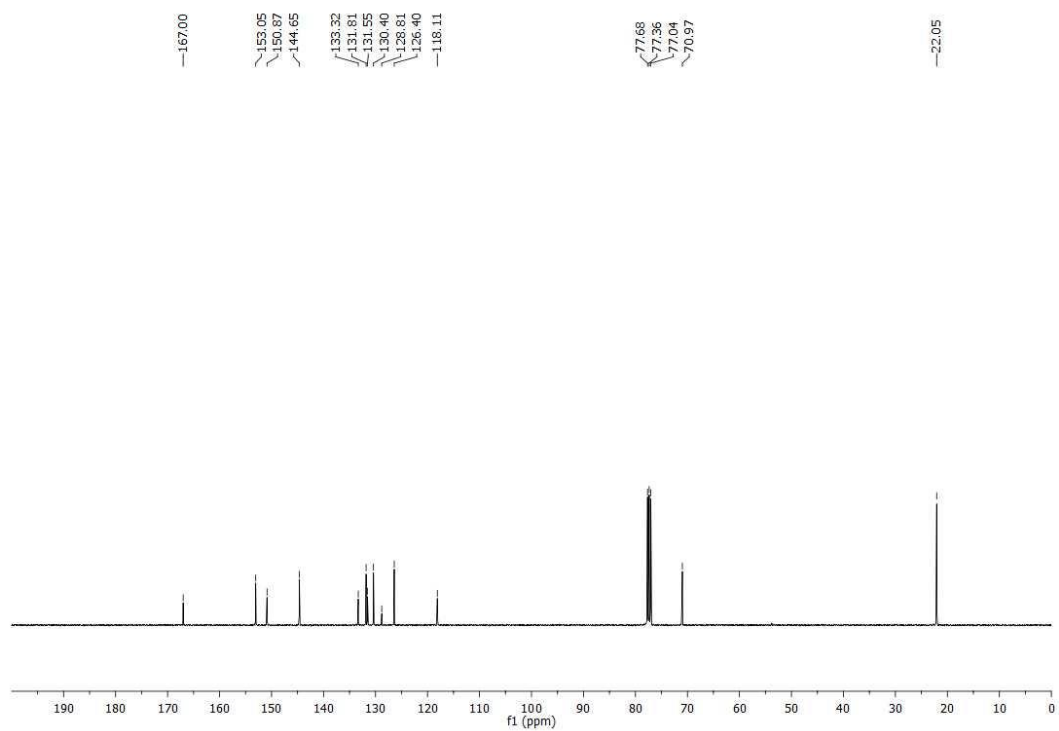
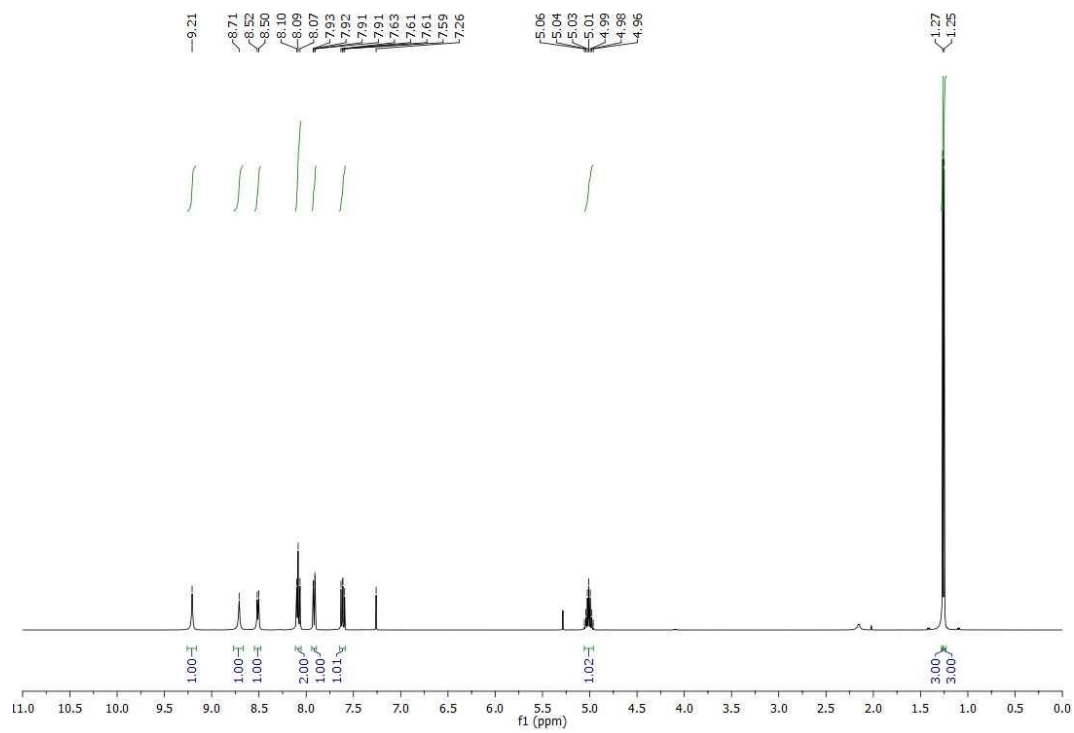
**Composto 121: N-Tiofeno-2-carbonilcarbamato de isopropila**

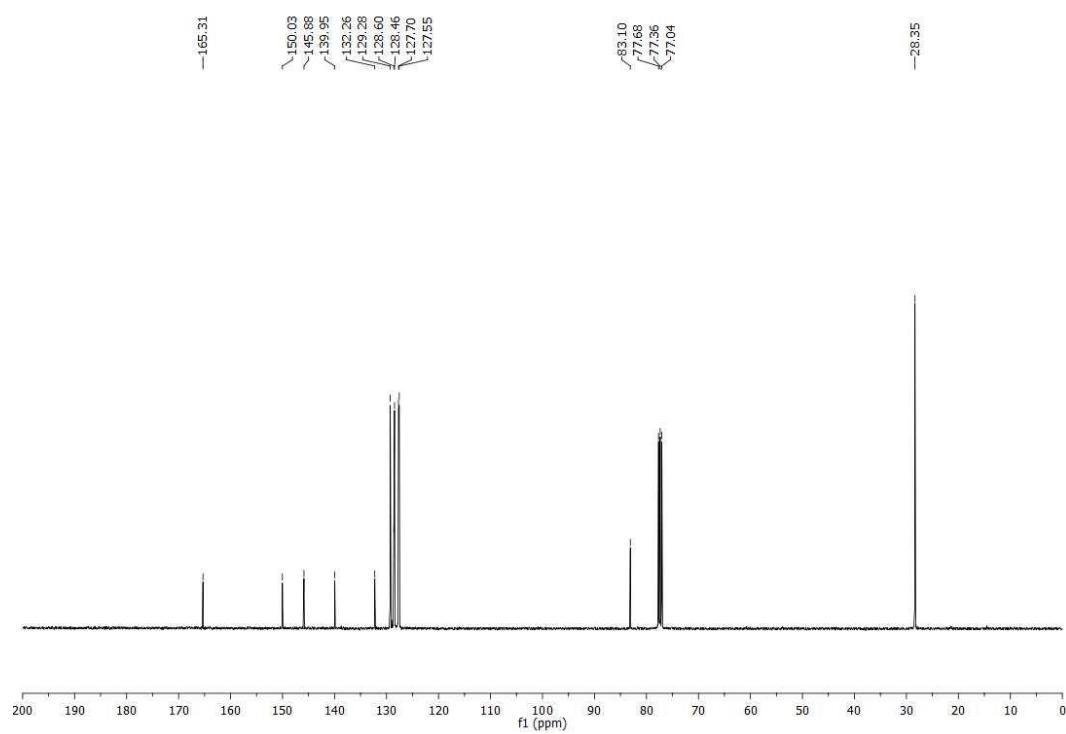
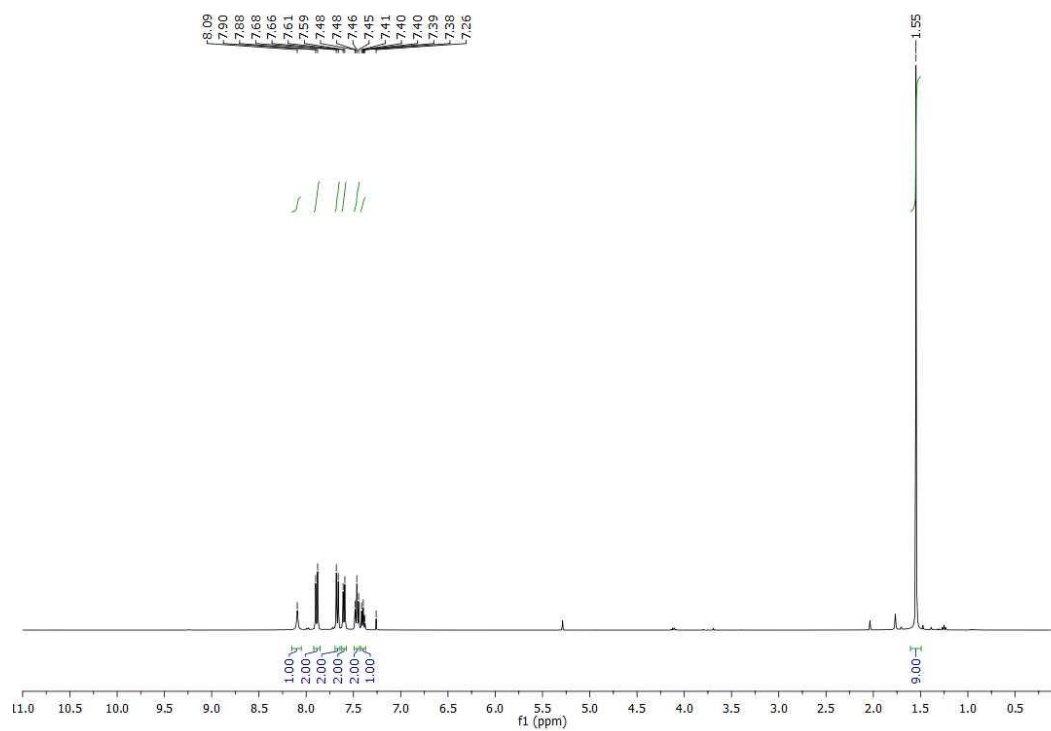
**Composto 122: N-nicotinoilcarbamato de isopropila**

**Composto 123: N-Picolinoilcarbamato de isopropila**

**Composto 124: *N*-Quinolina-3-carbonilcarbamato isopropil**



**Composto 125: N-Quinolina-6-carbonilcarbamato de isopropila**

**Composto 126: N-Quinolina-6-carbonilcarbamato de isopropila**

**Composto 127: N-6-metoxi-2-naftoilcarbamato de etila**